

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Всероссийское Научное Общество
Кардиологов

Государственный
научно-исследовательский центр
профилактической медицины

Адрес редакции:

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

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

Подписной индекс каталога Роспечать:

81197 – для индивидуальных подписчиков
20847 – для предприятий и организаций
Подписной индекс Пресса России:
42434 – для индивидуальных подписчиков
42524 – для предприятий и организаций

Зарубежная подписка.

Каталог Роспечать: 20849, 20435
“МК-Periodica” partners or directly:
e-mail: info@periodicals.ru,
http://www.periodicals.ru

Издатель:

ООО “Силицея-Полиграф”

Адрес издательства:

115478, Москва, а/я 509;
тел. (495) 323 53 88; факс (495) 324 22 34;
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

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

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

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

Установочный тираж: 5000

Периодичность: 8 раз в год

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION, V.9, N 2'2010

Основан в 2002 г.

Том 9

2'2010

Редакционная коллегия:

Главный редактор журнала
Р.Г. Оганов (Москва)

Заместители главного редактора

А.Н. Бритов (Москва)
Я.Л. Габинский (Екатеринбург)
Ю.М. Поздняков (Жуковский)

Ответственный редактор номера

И.Е. Чазова (Москва)

Ответственный секретарь

Д.В. Небиеридзе (Москва)

Члены редколлегии

С.А. Бойцов (Москва)
Ю.И. Бузиашвили (Москва)
В.Р. Вебер (Великий Новгород)
Э.Г. Волкова (Челябинск)
А.С. Галявич (Казань)
М.Г. Глезер (Москва)
А.П. Голиков (Москва)
Ю.И. Гринштейн (Красноярск)
А.Д. Деев (Москва)
П.Я. Довгалецкий (Саратов)
В.С. Задонченко (Москва)
Ж.Д. Кобалава (Москва)
В.В. Кухарчук (Москва)
В.И. Маколкин (Москва)
А.И. Мартынов (Москва)
С.Ю. Марцевич (Москва)
С.В. Недогода (Волгоград)
В.И. Подзолков (Москва)
Г.И. Симонова (Новосибирск)
И.Е. Чазова (Москва)
С.А. Шальнова (Москва)
Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)
Т.А. Батыралиев (Газиантеп, Турция)
В.Л. Габинский (Атланта, США)

Ответственный за перевод

О.В. Вихирева (Москва)

Редактор

Н.В. Киселева (Москва)

Корректор

Л.Л. Чекрыгина (Москва)

Компьютерная верстка

Ю.В. Нежинский (Москва)

Содержание

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Мальчикова С.В., Тарловская Е.И.

Фармакоэкономическое исследование лечения гипертонических кризов на догоспитальном этапе с использованием ABC/VEN-анализа

4

Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С., Талалаева Т.Г., Хорева С.Н.

Изменения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем при прогрессировании артериальной гипертензии

10

Хурс Е.М., Дмитриев А.Н., Андреев П.В., Поддубная А.В., Евсина М.Г., Смоленская О.Г.

Влияние избыточной массы тела на особенности раннего ремоделирования сердца у женщин с артериальной гипертензией

16

Остроумова О.Д., Жукова О.В., Хворостяная И.В., Викентьев В.В., Барило Г.И., Трemasова Т.Ф.

Влияние фиксированной комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и недигидропиридинового антагониста кальция на дисфункцию эндотелия у больных эссенциальной артериальной гипертензией

21

Легочная гипертензия

Андреева Ю.А., Саидова М.А., Мартынюк Т.В., Масенко В.П., Чазова И.Е.

Тканевая миокардиальная доплерэхокардиография в оценке функционального состояния правого желудочка у больных легочной гипертензией различной этиологии

27

Ишемическая болезнь сердца

Газданова Л.Р., Метельская В.А., Колтунов И.Е., Ахмеджанов Н.М., Яровая Е.Б.

Динамика показателей липидного спектра сыворотки крови больных ишемической болезнью сердца при лечении симвастатином в зависимости от статуса курения

37

Хроническая сердечная недостаточность

Терещенко С.Н., Дзжаиани Н.А., Акимов А.Е., Гнидкина Н.А., Кочетов А.Г.

Опыт применения индапамида ретард в комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией

43

Сахарный диабет и метаболический синдром

Петрик Г.Г., Павлищук С.А.

Гемостазиологические эффекты сахароснижающих препаратов различных групп при сахарном диабете 2 типа

48

Любшина О.В., Верткин А.Л., Максимова М.Ю.

Фармакотерапия нарушений сна без выраженных дыхательных расстройств у больных с метаболическим синдромом

54

Мнение по проблеме

Аверков О.В.

Ацетилсалициловая кислота как антитромбоцитарное средство: какие лекарственные формы препарата предпочтительны с позиций доказательной медицины?

61

Соболева Г.Н., Федулов В.К., Карпов Ю.А.

Дисфункция артериального эндотелия и ее значение для оценки прогноза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями

69

Content

Original articles

Arterial hypertension

Mal'chikova S.V., Tarlovskaya E.I.

Pharmaco-economic ABC/VEN analysis of pre-hospital hypertensive crisis treatment

Akhadov Sh.V., Ruzbanova G.R., Molchanova G.S., Talalaeva T.G., Khoreva S.N.

Arterial hypertension progression and changing activity of renin-angiotensin-aldosterone and sympatho-adrenal systems

Khurs E.M., Dmitriev A.N., Andreev P.V., Poddubnaya A.V., Evsina M.G., Smolenskaya O.G.

Overweight and early heart remodelling in women with arterial hypertension

Ostroumova O.D., Zhukova O.V., Khvorostyanaya I.V., Vikentyev V.V., Barilo G.I., Tremasova T.F.

Effects of a fixed-dose combination of ACE inhibitor and non-dihydropyridine calcium antagonist on endothelial dysfunction in patients with essential arterial hypertension

Pulmonary hypertension

Andreeva Yu.A., Saidova M.A., Martynyuk T.V., Masenko V.P., Chazova I.E.

Tissue myocardial Doppler echocardiography in the assessment of right ventricular function among patients with pulmonary hypertension of various aetiology

Coronary heart disease

Gazdanova L.R., Metelskaya V.A., Koltunov I.E., Akhmedzhanov N.M., Yarovaya E.B.

Serum lipids and smoking status in coronary heart disease patients treated with simvastatin

Chronic heart failure

Tereshchenko S.N., Dzhaiani N.A., Akimov A.E., Gnidkina N.A., Kochetov A.G.

Indapamide retard in complex therapy of patients with chronic heart failure and arterial hypertension

Diabetes mellitus and metabolic syndrome

Petrik G.G., Pavlishchuk S.A.

Haemostasiologic effects of various glucose-lowering medications in type 2 diabetes mellitus

Lyubshina O.V., Vertkin A.L., Maksimova M.Yu.

Pharmacotherapy of apnoea-free sleep disorders in patients with metabolic syndrome

Clinical opinion

Averkov O.V.

Acetylsalicylic acid as an anti-platelet agent: what forms should be used, according to evidence-based medicine?

Soboleva G.N., Fedulov V.K., Karpov Yu.A.

Arterial endothelial dysfunction and its role for prognosis assessment in cardiovascular patients

Ефремушкин Г.Г., Филиппова Т.В., Денисова Е.А.
Гемодинамика в магистральных артериях
больных артериальной гипертензией пожилого
и старческого возраста

Строева М.В., Мамедов М.Н.

Прогностическая значимость метаболических
эффектов антигипертензивных препаратов
в развитии сердечно-сосудистых заболеваний
и сахарного диабета

Обзоры

Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е.
Новые возможности в лечении больных с легочной
артериальной гипертензией: Европейские
рекомендации 2009 года

Сивков А.С., Пауков С.В., Кукес В.Г., Сивков С.И.
Применение статинов в клинической практике

Джанашия П.Х., Могутова П.А., Потешкина Н.Г.
Современный взгляд на проблему диабетической
кардиомиопатии

Максимов М.Л., Дралова О.В., Стародубцев А.К.
Антагонисты АТ₁-рецепторов ангиотензина
II, ингибиторы ангиотензин-превращающего
фермента в регуляции гемодинамики и активности
ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.
Фокус на органопротективные эффекты

Информация

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

74 *Efremushkin G.G., Filippova T.V., Denisova E.A.*
Large artery hemodynamics in elderly patients with
arterial hypertension

80 *Stroeva M.V., Mamedov M.N.*
Metabolic effects of antihypertensive medications:
prognostic role in the development of cardiovascular
disease and diabetes mellitus

Reviews

86 *Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E.*
New perspectives in pulmonary arterial hypertension
treatment: 2009 European recommendations

100 *Sivkov A.S., Paukov S.V., Kukes V.G., Sivkov S.I.*
Statins in clinical practice

108 *Dzhanashiya P.Kh., Mogutova P.A., Poteshkina N.G.*
The modern view on diabetic cardiomyopathy

115 *Maksimov M.L., Dralova O.V., Starodubtsev A.K.*
Angiotensin II type 1 receptor antagonists and ACE
inhibitors in the regulation of hemodynamics and
renin-angiotensin-aldosterone system activity: focus on
the organ protection

Information

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

Фармакоэкономическое исследование лечения гипертонических кризов на догоспитальном этапе с использованием ABC/VEN-анализа

С.В. Мальчикова*, Е.И. Тарловская

Кировская государственная медицинская академия. Киров, Россия

Pharmaco-economic ABC/VEN analysis of pre-hospital hypertensive crise treatment

S.V. Mal'chikova*, E.I. Tarlovskaya

Kirov State Medical Academy. Kirov, Russia

Цель. Провести оценку лечения неосложненного гипертонического криза (ГК) на этапе скорой медицинской помощи (СМП) на основании комплексного фармакоэкономического анализа.

Материал и методы. Ретроспективное исследование путем выкопировки данных из карт вызова СМП г. Кирова больных с неосложненным ГК. Анализ фармакологического анамнеза, частотный, ABC/VEN-анализ.

Результаты. В исследование были включены карты 482 больных эссенциальной АГ. 20,9% пациентов вообще не получали предшествующей антигипертензивной терапии (АГТ), 19,3% принимали лекарства нерегулярно. Врачами СМП больным назначалось от 1 до 7 препаратов. Полный список лекарственных средств (ЛС) для СМП содержал 51 торговое наименование; специальные бригады (СБ) и 45 линейные (ЛБ). Общие затраты (n=482) на ЛС с учетом использованных шприцов — 7372,93 руб.; на одного пациента — 16,0±18,2 руб. (СБ), 15,0±10,7 (ЛБ). ABC-анализ показал, что наиболее затратным оказался натрия хлорид (основа для внутривенных инфузий), на втором месте по затратам оказались феназепам или магния сульфат. VEN-анализ выявил, что в группу V вошли 24,4-31,4% от общего количества ЛС. Группу E составили 20-21,6% препаратов, группа N состояла из 47,1-55,6% препаратов.

Заключение. Высокий процент кризового течения АГ связан с отсутствием адекватной АГТ на амбулаторном этапе. В структуре затрат на ЛС, которые использовали врачи СМП, затраты на АГП составили в среднем 1/5 часть. Согласно частотному анализу СБ наиболее часто применяли при лечении ГК парентеральные антигипертензивные препараты (АГП), а врачи ЛБ — таблетированные АГП и не рекомендованные магния сульфат и дибазол. Распределение ЛС согласно ABC-анализу соответствовало рекомендуемому. Результаты VEN-анализа свидетельствуют о перераспределении должной структуры назначений, с явным преимуществом группы второстепенных ЛС.

Ключевые слова: артериальная гипертония, гипертонический криз, скорая медицинская помощь, лечение, фармакоэкономическое исследование.

Aim. To analyse the pre-hospital treatment of uncomplicated hypertensive crises (HC), using complex pharmaco-economic approach.

Material and methods. A retrospective study based on the data from ambulance visits to the Kirov City patients with uncomplicated HC. Pharmacological anamnesis analysis, frequency analysis, ABC/VEN analysis.

Results. The study included 482 patients with essential arterial hypertension (AH). No preceding antihypertensive treatment (AHT) was received by 20,9%, and irregular AHT was documented for 19,3%. Ambulance doctors prescribed 1-7 medications on average; the complete list included 51 medications. Total expenses (n=482) on medications and syringes were 7372,93 roubles; expenses per patient were 16,0±18,2 and 15,0±10,7 roubles for specialised and general ambulance teams (SAT, GAT), respectively. According to the ABC analysis results, the costs were mostly presented by NaCl (as a basis for intravenous injections), followed by phenazepam and magnesium sulphate. According to the VEN analysis, group V included 24,4-31,4% of all medications, while groups E and N included 20-21,6% and 47,1-55,6%, respectively.

Conclusion. High HC rates in AH patients were linked to inadequate AHT at the out-patient level. AHT medication costs comprised, on average, one-fifth of the total expenses on medications prescribed by ambulance doctors. According to the frequency analysis results, SAT mostly used parenteral AHT for HC treatment, while GAT

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: malchikova@list.ru

[Мальчикова С.В. (*контактное лицо) — ассистент кафедры госпитальной терапии, Тарловская Е.И. — профессор кафедры].

preferred oral АНТ and non-recommended magnesium sulphate and dibazol. In the ABC analysis, medication distribution agreed with recommended one. The VEN analysis demonstrated over-prescription of second-line medications.

Key words: Arterial hypertension, hypertensive crise, emergency medical care, treatment, pharmaco-economic study.

Гипертонический криз (ГК) – одна из самых частых причин вызова бригады скорой медицинской помощи (СМП) [1]. Несмотря на значительные достижения медицины в области кардиологии, проблема ГК остается актуальной и является одной из основных причин сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и снижения работоспособности населения [2]. По данным Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи (ННПОСМП) ежедневно в РФ происходит > 20 тыс. вызовов СМП по поводу ГК. Анализ обращаемости пациентов с ГК за неотложной помощью в различных регионах показывает, что общая тенденция к росту распространенности этой патологии наблюдается как в крупных мегаполисах, так и в небольших районных центрах [3,4]. При этом прослеживается тенденция к более тяжелому течению артериальной гипертензии (АГ), преимущественно проявляющаяся увеличением частоты осложнений, в первую очередь – цереброваскулярных (инсультов) [5].

Напротив, в развитых странах отмечают уменьшение частоты развития кризовых состояний, что связывают с улучшением лекарственной терапии АГ в течение последних 20 лет. По данным зарубежных авторов, количество ГК снизилось с 7% до 1% [6].

Причиной высокой частоты вызовов бригад СМП, в большинстве случаев, является неадекватная терапия АГ [3]. По данным ННПОСМП 50-70% пациентов, обращавшихся по поводу ГК на СМП, постоянно не принимают антигипертензивных препаратов (АГП). Те же пациенты, которые используют плановую антигипертензивную терапию (АГТ), преимущественно пользуются малоэффективными и не рекомендуемыми в настоящее время препаратами (клонидин, резерпин-содержащие средства, комбинированные препараты по типу кристепина, короткодействующие средства, имеющие синдром отмены и др.). Отсутствие мотивации у пациентов к постоянной терапии связано с недостаточностью информации о своем заболевании, отсутствием навыков самоконтроля, элементарной грамотности в приеме лекарств в сочетании с неудовлетворительным качеством амбулаторного наблюдения за данной категорией пациентов [7].

Оказание неотложной помощи при ГК в практическом здравоохранении по-прежнему имеет неоднозначную трактовку определения и еще большие индивидуальные различия в выборе лечебных мероприятий, основанные на устаревших представлениях, личном опыте и субъективных суждениях [8]. Если для выработки тактики долгосрочного

лечения АГ стандарты и рекомендации основываются на результатах многочисленных проспективных клинических исследований, т. е. на принципах доказательной медицины, то в отношении непосредственной тактики для ряда неотложных состояний такие результаты долгосрочных наблюдений сегодня отсутствуют.

В новых экономических условиях для оценки рациональности и эффективности лекарственной терапии широко используются методы фармакоэкономического анализа, основной целью которых является внедрение в практику жизненно-важных лекарственных средств (ЛС) с учетом их стоимости, а также выявление и исключение из формулярного списка второстепенных ЛС и препаратов сомнительной эффективности с высокой стоимостью [9].

Цель исследования – провести оценку терапии неосложненного ГК на этапе СМП на основании комплексного фармакоэкономического анализа.

Материал и методы

Ретроспективное исследование методом “моментного среза” проводилось путем выкопировки данных из карт вызова СМП г. Кирова больных АГ (за 2006г) в специально разработанную карту. Критерием включения карты в анализ служил диагноз: гипертоническая болезнь, ухудшение и неосложненный ГК [10]. По данным, полученным из карт, был выполнен количественный и качественный анализ фармакологического анамнеза и фармакотерапии пациентов врачами СМП – частотный анализ, ABC/VEN-анализ (ОСТ 91500.14.0001-2002).

ABC-анализ – оценка затрат на используемые ЛС из расчета: группа А – 80% затрат лечебно-профилактического учреждения, группа В – 15% затрат, С – 5% [11]. ABC-анализ проведен с наложением прайс-листа фирмы “Протек” на 22.03.06. VEN (V – жизненно важные, необходимые для спасения и поддержания жизни, E – средства, необходимые для лечения, но отмена, которых не приводит к угрозе жизни больного, N – второстепенные средства или средства с сомнительной эффективностью)-анализ проведен согласно рекомендациям по ведению пациентов с АГ [10,12]. Проведена также работа по частотному анализу с оценкой частоты применения каждого препарата у пациентов с АГ. Кроме того, оценен характер терапии ГК и степень снижения АД.

Результаты

В исследование случайным образом были включены карты 482 больных эссенциальной АГ, к которым выезжали врачи специализированных (СБ) кардиологических (232) или линейных (ЛБ) бригад (250) СМП в 2006г. Средний возраст больных составил $65,6 \pm 13,0$ года, из них 113 (23,4%) мужчин и 369 (76,6%) женщин. 152 (3,5%) пациента – лица трудоспособного возраста, а 330 (68,5%) – лица > 60 лет.

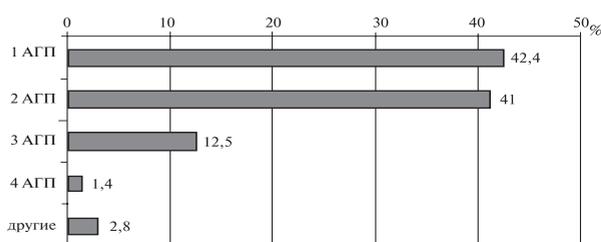


Рис. 1 Структура АГТ по количеству препаратов (данные фармакологического анамнеза).

Подавляющее большинство — 327 (67,8%) больных вызывали СМП по поводу повышения АД > 180/110 мм рт.ст., 121 (25,1%) имели II степень (ст.) повышения АД и 34 (7,1%) — АГ I ст. Средний уровень АД в момент приезда бригады СМП составил $188,2 \pm 28,6 / 131,6 \pm 44,9$. У 194 больных (40,2%) состояние было расценено как неосложненный ГК, у остальных — высокое АД без признаков криза.

Имеющиеся в картах данные фармакологического анамнеза выявили, что 101 (20,9%) пациент вообще не получали АГТ, а 93 (19,3%) принимали ЛС нерегулярно. Терапия, которую получали остальные пациенты (59,8%), представлена на рисунке 1.

Частота использования комбинированной терапии составила 54,9% в основном за счет 2 компонентных комбинаций. Если учесть, что среди вызывавших СМП — 67,8% больных имели III ст. повышения АД, то отчетливо прослеживается несоответствие количества назначаемых препаратов на амбулаторном этапе ст. повышения АД. Согласно современным рекомендациям по лечению АГ, начиная со II ст. повышения АД, необходимо назначение 2-компонентной терапии, а III ст. АГ требует, как правило, комбинации из 3 препаратов [10]. В реальной практике оказалось, что больным АГ III ст. повышения АД только в 8,3% случаев назначают адекватную комбинацию из 3 или 4 препаратов. В целом, среднее число принимаемых препаратов составило $1,7 \pm 0,84$.

На рисунке 2 представлено распределение АГП, которые принимали больные, по классам. Среди них 36,6% приходилось на долю ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ); 32,2% — β -адреноблокаторов (β -АБ); 18,1% — тиазидных диуретиков (тД) и 10,3% — антагонистов кальция (АК). 14 (2,9%) больных принимали центральный агонист α_2 -адренорецепторов — клофелин.

Обращает на себя внимание низкая частота назначения тД и АК, отсутствие антагонистов рецепторов к ангиотензину II.

Еще одним недостатком амбулаторного лечения наряду с необоснованно редким назначением комбинированной терапии является значительная доля нерациональных комбинаций. Самой частой 2-компонентной комбинацией (47%) была комби-

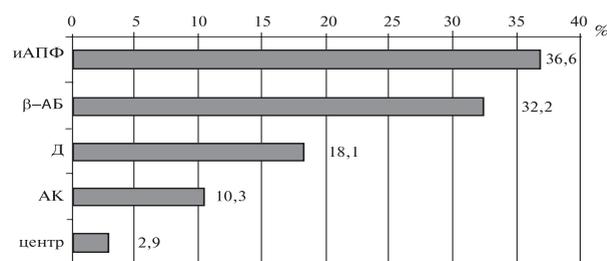


Рис. 2 Структура АГТ по классам препаратов (данные фармакологического анамнеза).

нация ИАПФ и β -АБ, которая относится к разряду возможных в лечении АГ и не обеспечивает в полной мере преимуществ рациональной фармакотерапии [10].

Детальный анализ групп АГП показал, что среди β -АБ предпочтение (77,1%) отдавалось метопрололу тартрату; в группе ИАПФ — эналаприлу; тД в подавляющем большинстве (46,6%) были представлены индапамидом. В структуре АК 48% приходилось на долю нифедипина ретард. Также было установлено, что 8 пациентов (2,8%) в качестве монотерапии постоянно принимали ЛС, не рекомендуемые для постоянного применения (клофелин, адельфан, андипал, циннаризин).

Исходя из полученных данных фармакологического анамнеза, основным поводом к вызову СМП послужила неконтролируемая АГ вследствие неадекватной АГТ на амбулаторном этапе и нерегулярного приема ЛС.

Врачи бригад СМП проводили наблюдение за динамикой жалоб больных в течение 30 мин, измеряли АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) до лечения. После вмешательства данные о величине АД и ЧСС имелись только в половине карт (50,2%). На момент приезда врача СМП у 51% больных исходные цифры > 180/110 мм рт.ст., у остальных больных исходные показатели АД колебались в пределах 140/90 — 180/110 мм рт.ст.

При фармакоэкономическом анализе учитывали то, какая бригада выезжала на вызов: СБ или ЛБ. Больным назначалось от 1 до 7 препаратов. При этом среднее число ЛС, которые использовались на вызове СБ, оказалось достоверно меньше, чем ЛБ — $2,7 \pm 1,2$ и $3,0 \pm 1,3$, соответственно ($p < 0,05$). Наиболее часто (у каждого третьего больного) применялись 2 или 3 ЛС; в ряде случаев применяли 5, 6 и даже 7 ЛС. Наряду с этим среднее число непосредственно АГП составило $1,1 \pm 0,7$. На рисунке 3 представлены данные по количеству используемых АГП на вызове: 16,4-22,4% больных вообще не получили рекомендованного в данной ситуации лечения. У большинства больных использовали 1 АГП.

Согласно рекомендациям по лечению неосложненного ГК скорость снижения АД не должна превы-

Таблица 1

Распределение затрат на ЛС с учетом способа введения

Траты на АГП		Маржинальные траты		Второстепенные траты	
СБ (n=193)	ЛБ (n=195)	СБ (n=78)	ЛБ (n=39)	СБ (n=146)	ЛБ (n=221)
3,28±4,92 (0,12 – 30,06)	2,57±4,29 (0,2 – 28,18)	11,0±15,0* (0,09 – 111,8)	10,46±7,42* (0,47 – 31,32)	13,43±17,71* (0,09 – 141,3)	12,25±9,15* (2,82 – 57,61)

Примечание: маржинальные траты – дополнительные затраты, связанные с лечением сопутствующих состояний; второстепенные траты – необоснованные затраты; * – различия с тратами на АГП достоверны (p<0,05).

шать 25% за первые 2 ч, с последующим достижением целевого АД в течение нескольких часов (не более 24-48 ч) от начала терапии [10]. По данным анализа снижение систолического АД (САД) составило 17%, диастолического АД (ДАД) – не более 15,5%.

Полный список ЛС для скорой помощи, применявшихся СБ, включал 51 торговое наименование, ЛБ – 45. Общие затраты на 482 чел. на ЛС составили 5745,38 руб., с учетом использованных шприцов – 7372,93 руб. На одного пациента в среднем СБ потратила 16,0±18,2 руб. (от 0,06 до 149,1 руб.); ЛБ – 15,0±10,7 (0,28 – 61,74). Распределение затрат представлено в таблице 1.

Затраты, непосредственно для снижения АД, составили в среднем 1/3 от маржинальных и 1/4 от второстепенных. Маржинальные затраты потребовались у 117 (24,3%) больных. В основном они были обусловлены купированием боли в области сердца (нитраты, анальгетики) или остро возникших нарушений ритма сердца. Необоснованное назначение ЛС или применение АГП, не рекомендованных в настоящее время для купирования ГК 2 типа (второстепенные затраты), имели место у 367 (76,1%) больных. Другими словами, если маржинальные затраты являются необходимыми, то второстепенных в большинстве случаев можно было

избежать, тем самым в 4 раза сократив расходы на лечение.

Для оценки оптимальности использования ЛС в лечении АГ были осуществлены АВС-, VEN- и частотный анализы.

Согласно частотному анализу (таблица 2), СБ наиболее часто использовали при лечении ГК парентеральные АГП (клофелин и фуросемид). Врачи ЛБ наряду с применением нереконмендованных магния сульфата и дибазола, предпочитали лечить таблетированными АГП (каптоприл и клофелин). Вместе с тем исходный уровень АД у больных, к которым выезжала СБ, был достоверно ниже, чем у пациентов ЛБ – 182,8±26,6/99,3±13,9 и 193,1±29,5/102,9±13,3 (p<0,05).

Физиологический раствор (в качестве основы для внутривенных (в/в) инфузий) был использован у 73-83 пациентов (29,2-35,8% случаев). Обращает на себя внимание большой процент применения, особенно СБ, анальгина с димедролом (видимо, для лечения головной боли на фоне ГК), а также седативных препаратов (феназепам и сибазона).

Известно, что при внезапном повышении АД в большинстве случаев необходимым и достаточным является сублингвальное или пероральное применение ЛС. Использование клофелина ограничивает

Таблица 2

Распределение ЛС по частоте назначения

Название препарата	СБ		ЛБ		Частота назначения, %
	Количество больных, n	Частота назначения, %	Количество больных, n	Частота назначения, %	
клофелин амп. 0,1мг/мл 1мл	90	38,8	магния сульфат амп. 25%-10,0	143	57,2
натрия хлорид амп. 0,9% – 10,0	83	35,8	натрия хлорид амп. 0,9% – 10,0	73	29,2
анальгин амп. 50%-2,0	74	31,9	каптоприл табл. 25 мг	70	28
димедрол амп. 1%-1,0	61	26,3	клофелин табл. 0,0015	60	24
фуросемид амп. 1%-2,0	45	19,4	дибазол амп. 1% – 5,0	52	20,8
феназепам амп. 0,1%-1,0	43	18,5	анальгин амп. 50%-2,0	40	16
анаприлин табл. 40 мг	30	12,9	клофелин амп. 0,1мг/мл 1мл	39	15,6
каптоприл табл. 25 мг	29	12,5	димедрол амп. 1%-1,0	36	14,4
магния сульфат амп. 25%-10,0	26	11,2	фуросемид амп. 1%-2,0	36	14,4
кордафен табл. 10 мг	23	9,9	сибазон амп. 0,5% – 2,0	29	11,6
кеторол амп. 3%-1,0	22	9,5	феназепам амп. 0,1% – 1,0	25	10
изокет аэр. 1,25мг/доза	22	9,5	кеторол амп. 3%-1,0	24	9,6

Распределение затрат на препараты группы “А”

название препарата	СБ			ЛБ			
	затраты (n=232)		накопит. процент	затраты (n=250)		накопит. процент	
	абс., руб	% к итогу		абс., руб	% к итогу		
натрия хлорид амп. 0,9% – 10,0	580,58	19,4	19,4	натрия хлорид амп. 0,9% – 10,0	471,25	17,1	17,1
феназепам амп. 0,1%-1,0	301,43	10,1	29,5	магния сульфат амп. 25%-10,0	388,96	14,1	31,2
фраксипарин шприц 0,3 мл	282,14	9,4	38,9	кеторол амп. 3%-1,0	226,8	8,2	39,4
кеторол амп. 3%-1,0	207,9	6,9	45,8	реланиум амп. 0,5%-2,0	199,26	7,2	46,6
клофелин амп. 0,1мг/мл 1мл	171,9	5,7	51,5	феназепам амп. 0,1% – 1,0	175,25	6,4	53
панангин амп. 10,0	170,01	5,7	57,2	дроперидол амп. 0,25%-2,0	152,82	5,6	58,6
димедрол амп. 1%-1,0	147,62	4,9	62,1	дибазол амп. 1% – 5,0	146,64	5,3	63,9
дроперидол амп. 0,25%-2,0	135,84	4,5	66,6	панангин амп. 10,0	132,23	4,8	68,7
гепарин фл. 5000/мл, 5 мл	128,72	4,3	70,9	димедрол амп. 1%-1,0	87,12	3,2	71,9
анальгин амп. 50%-2,0	116,92	3,9	74,8	клофелин амп. 0,1мг/мл 1мл	74,49	2,7	74,6
фуросемид амп. 1%-2,0	99,2	3,3	78,1	фуросемид амп. 1%-2,0	74,4	2,7	77,3
Итого:	2342,26	78,1	78,1	сибазон амп. 0,5% – 2,0	74,24	2,7	80
				Итого:	2203,46	80	80

плохая предсказуемость эффекта: независимо от дозы препарата, помимо коллапса, возможно даже повышение АД за счет первоначальной стимуляции периферических α-адренорецепторов, и высокая вероятность развития нежелательных лекарственных реакций. Внутримышечное (в/м) введение раствора магния сульфата недопустимо, т. к. в первую очередь чревато развитием инфильтратов и абсцессов, а терапевтический эффект при таком способе использования сомнителен и никак не подтвержден в клинических испытаниях [4].

Дибазол не обладает выраженным антигипертензивным действием, его применение оправдано только при подозрении на нарушение мозгового кровообращения. Применение диазепама и дроперидола

показано только при выраженном возбуждении больных. Следует учитывать, что седативные и снотворные ЛС могут “смазывать” неврологическую клинику, затрудняя своевременную диагностику осложнений ГК, в частности, нарушения мозгового кровообращения. Применение препаратов, обладающих недостаточным антигипертензивным действием (но-шпа, папаверин и т. п.) при ГК, безусловно, не оправдано [2,13].

АВС-анализ показал, что при оказании помощи больным с ГК врачами СБ на долю препаратов группы А пришлось 21,5%, ЛБ – 26,7% от всех использованных ЛС. На долю препаратов группы В – 21,6% и 22,2% соответственно, группы С – 56,9% и 51,1% соответственно.

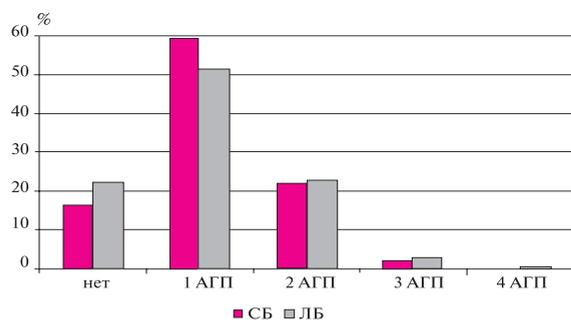


Рис. 3 Количество АГП для купирования ГК.

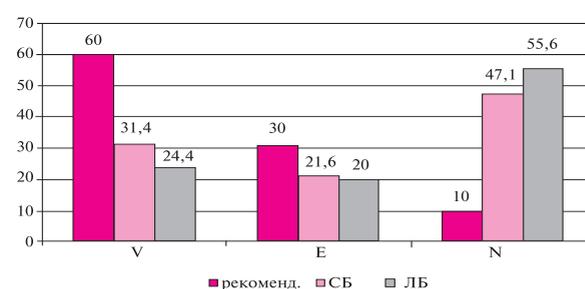


Рис. 4 Соотношение между группами V, E, N – рекомендуемое и полученное в результате анализа.

Большая часть препаратов группы А (таблица 3) – это относительно недорогие и часто используемые ЛС; препараты с высокой стоимостью назначались ограниченному числу больных (например, фраксипарин у больных, к которым выезжали СБ).

Из ЛС группы А только 2 являются АГТ. Наиболее затратным оказался натрия хлорид (в качестве основы для в/в инфузий), на который было израсходовано СБ – 19,4% от общей суммы расходов, ЛБ – 17,1%. На втором месте по затратам оказался соответственно феназепам (10,1%) и магния сульфат (14,1%). Такие ЛС как каптоприл оказались в группе В, а различные препараты нифедипина (кордафен, коринфар), таблетированный клофилин и анаприлин в группе С.

На втором этапе был выполнен VEN-анализ, который основан на распределении ЛС по степени необходимости (рисунок 4).

Группа V включала жизненно важные препараты, которые отбирались при помощи экспертного анализа (оценка значимости с позиции конкретного заболевания). В группу V вошли 24,4-31,4% от общего количества ЛС, что в 2 раза меньше рекомендуемых назначений. В группу E (необходимые ЛС) вошли препараты, потребовавшиеся для лечения сопутствующих состояний (острые нарушения ритма, болевой синдром на фоне дорсопатии), в количестве 9-11 наименований, что составляет 20-21,6% от общего числа использованных ЛС. Группа N (второстепенные ЛС симптоматического применения с недоказанной эффективностью) примерно в 5 раз превышала рекомендуемые назначе-

ния. Уменьшение назначения ЛС этой группы позволит значительно сократить расходы на лечение.

Заключение

Из результатов настоящего исследования следует, что высокий процент кризового течения АГ, прежде всего, связан с отсутствием адекватной АГТ пациентов на амбулаторном этапе. У 19,3% больных причиной развития ГК явилась нерегулярная АГТ, у 20,9% – отсутствие лечения.

В структуре затрат на ЛС, которые использовали врачи СМП, затраты на АГТ составили в среднем 1/5 часть. Согласно частотному анализу СБ наиболее часто использовали при лечении ГК парентеральные АГТ, а врачи ЛБ таблетированные АГТ и нерекомендованные магния сульфат и дибазол. Выбор способа введения препаратов не всегда соответствовал тяжести состояния больного и степени повышения АД.

При оценке оптимальности использования ЛС в лечении ГК с помощью ABC-анализа установлено, что процентный объем ЛС между группами в целом соответствует их рекомендуемому распределению. Напротив, результаты VEN-анализа свидетельствуют о перераспределении должной структуры назначений, с явным преимуществом группы второстепенных ЛС.

Учет результатов настоящего исследования позволит усовершенствовать тактику ведения больных с ГК на этапе СМП, уменьшить летальность и частоту развития тяжелых осложнений, что увеличит фармакоэкономическую эффективность лечения таких больных.

Литература

1. Верткин А.Л., Городецкий В.В., Тополянский А.В. и др. Догоспитальная помощь при внезапном повышении АД и гипертоническом кризе. РМЖ 2001; 20: 885-8.
2. Терещенко С.Н. Гипертонические кризы, современные принципы терапии. Системные гипертензии. Приложение к ж Cons med 2004; 2: 32-5.
3. Лилеева Е.Г., Хохлов А.Л. Фармакоэпидемиологическое исследование лечения и профилактики гипертонических кризов на догоспитальном этапе. Качеств клин практ 2006; 1: 46-50.
4. Полосьянц О.Б., Силина Е.Г. Фармакотерапия гипертонического криза. Росс аптеки 2003; 11: 26-8.
5. Голиков А.П. Кризы при гипертонической болезни вчера и сегодня. Артер гипертенз 2004; 10: 147-51.
6. Laragh's L, Lesson XXV: How to Mechanistically Diagnose and Correctly Treat a Hypertensive Crisis AJN–September 2001; 14: 9: Part.
7. Мартынов А.И., Моисеев В.С., Оганов Р.Г. и др. от имени Координационного совета Российской научно-практической программы АРГУС 2. Улучшение контроля артериальной гипертонии у лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений: основные этапы Российской научно-практической программы АРГУС-2. Кардиоваск тер профил 2006; 4: 105-9.
8. Шляхто Е.В., А.О. Конради А.О. Лечение гипертонического криза: взгляд с позиций доказательной медицины. Качеств клин практ 2002; 2: 75-9.
9. Решетько О.В., Рыженкова И.Г., Свистунов А.А. и др. ABC- и VEN-анализ скорой кардиологической помощи в Саратове. Мат. Российской научно-практической конференции “Рациональное использование лекарств” Пермь 2004; 165-6.
10. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертонии. Москва 2008.
11. Омеляновский В.В., Лапочкин О.Л., Белоусов Д.Ю. ФармКомплайл – автоматизированная система ABC- и VEN-анализа. Качеств клин практ 2005; 1; 53-6.
12. Стандарт медицинской помощи при гипертоническом кризе. Утвержден приказом № 632 Минсоцразвития от 4 сентября 2006.
13. Верткин А.Л., Городецкий В.В., Полосьянц О.Б., Тополянский А.В. Догоспитальная помощь при неосложненном гипертоническом кризе. Методические рекомендации. Москва 2008; 22 с.

Поступила 10/06-2009

Изменения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем при прогрессировании артериальной гипертензии

Ш.В. Ахадов^{1,2}, Г.Р. Рузбанова¹, Г.С.Молчанова³, Т.Г. Талалаева³, С.Н.Хорева³

¹Городская поликлиника №81 УЗ САО г. Москвы; ²Городская поликлиника №154 УЗ САО г. Москвы;

³Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского. Москва, Россия

Arterial hypertension progression and changing activity of renin-angiotensin-aldosterone and sympatho-adrenal systems

Sh.V. Akhadov^{1,2}, G.R. Ruzbanova¹, G.S. Molchanova³, T.G. Talalaeva³, S.N. Khoreva³

¹Moscow City Polyclinics No. 81; ²Moscow City Polyclinics No. 154; ³M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. Moscow, Russia

Цель. Изучить характер изменений активности ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой систем (САС) при прогрессировании артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. В исследование были включены 480 больных АГ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Возраст больных – 18-65 лет (в среднем 52 ± 12), 102 мужчины, 378 женщин. Все больные были рандомизированы по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определенной по методу Реберга, а также по данным радиоизотопной ренографии (РРГ), проведенной с ¹²³I-гиппураном. Активность ренина плазмы (АРП) и плазменная концентрация альдостерона (ПКА) были определены радиоиммунологическим методом, суточная экскреция адреналина (СЭА) и норадреналина (СЭНА) с мочой – флуорометрическим методом.

Результаты. В общей группе больных с СКФ=115-135 мл/мин ПКА составила в среднем $0,53 \pm 0,06$ нмоль/л, с СКФ =80-115 мл/мин – $0,76 \pm 0,08$ нмоль/л (увеличение на 43,4%, $p < 0,05$), а при СКФ < 60 мл/мин – $0,84 \pm 0,06$ нмоль/л (увеличение на 58,5%, $p < 0,01$). Максимальный рост АРП (47,6%, $p < 0,05$), СЭА (36,6%, $p < 0,05$), СЭНА (92,4%, $p < 0,01$) отмечен у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Заключение. В ранней стадии повреждения функции почек снижается синтез норадреналина. При дальнейшем повреждении функции почек в стадии удлинения секреторной фазы РРГ и при СКФ < 80 мл/мин статистически достоверно повышается синтез адреналина и альдостерона, АРП имеет тенденцию к повышению. Более выраженная активация САС и РААС происходит при ХСН III ФК.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ренин, альдостерон, катехоламины, скорость клубочковой фильтрации.

Aim. To study the changing activity of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and sympatho-adrenal system (SAS) in progressing arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 480 AH patients with high cardiovascular risk, aged 18-65 years (mean age 52 ± 12 years); 102 men and 378 women. The participants were randomized by the levels of Reberg-estimated glomerular filtration rate (GFR) and the results of radio-isotope renography (RRG) with ¹²³I-hippuran. Plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone concentration (PAC) were assessed by the radio-immune method, and circadian excretion of adrenaline and noradrenaline (CAE, CNAE) – by the fluorometric method.

Results. In patients with GFR 115-135 ml/min, mean PAC was $0,53 \pm 0,06$ nmol/l, in those with GFR 80-115 ml/min - $0,76 \pm 0,08$ nmol/l (43,4% increase; $p < 0,05$), and in those with GFR < 60 ml/min - $0,84 \pm 0,06$ nmol/l (58,5% increase; $p < 0,01$). The maximal increase in PRA (+47,6%; $p < 0,05$), CAE (+36,6%; $p < 0,05$), and CNAE (+92,4%; $p < 0,01$) was observed in patients with chronic heart failure (CHF).

Conclusion. At the early stages of renal dysfunction, noradrenaline synthesis was decreased. Progressing renal dysfunction, with increased secretion phase of RRG and GFR < 80 ml/min, adrenaline and noradrenaline synthesis

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: Gala0608@rambler.ru
Тел.: 8-916-430-47-44, 707-98-22

[^{1,2}Ахадов Ш.В. (*контактное лицо) – врач-кардиолог, ¹Рузбанова Г.Р. – заместитель главного врача по лечебной работе, ³Молчанова Г.С. – с.н.с. лаборатории гормонов, ³Талалаева Т.Г. – врач-радиолог отделения радиоизотопной диагностики, ³Хорева С.Н. – врач функциональной диагностики поликлинического отделения].

significantly increased, while PRA tended to increase. In Functional Class III CHD, SAS and RAAS activation were even more pronounced.

Key words: Arterial hypertension, renin, aldosterone, catecholamines, glomerular filtration rate.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и симпатoadреналовая система (САС) в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии (АГ) занимают ведущие позиции. САС позволяет поддерживать состояние компенсации при резко меняющемся физиологическом статусе. Дезадаптационные свойства САС проявляются усилением развития гипертрофии левого желудочка, появлением несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой к кардиомиоцитам (КМЦ), т. е. ишемией миокарда, что приводит к усилению некроза и апоптоза КМЦ и необратимому ремоделированию сердца, структурному изменению миокарда и сосудов, увеличению автоматизма КМЦ и возникновению опасных форм желудочковых тахикардий [1].

Благодаря экспериментам Bernard C в 1859г, стало известно о существовании тесной взаимосвязи между функцией почек и активностью САС. На фоне увеличенной симпатической активности происходит нарушение почечной гемодинамики, связанное с вазоконстрикцией, обусловленной активацией α_1 -адренорецепторов; увеличение высвобождения ренина из юкстагломерулярных клеток (ЮГК); усиление реабсорбции натрия; стимуляция образования ангиотензина II (АП II). Повышение активности САС всегда сопровождается выраженной активацией медиаторов, вызывающих задержку натрия (АП II, альдостерон) и одновременной депрессией факторов, усиливающих экскрецию натрия – натрийуретических пептидов (НУП) [4]. Однако участие САС в прогрессировании нефропатии полностью не установлено. Предполагают, что на ранних этапах гипертензивности САС вызывает развитие клубочковой гипертензии, тогда как на поздних стадиях, напротив, уменьшаются скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и эффективный почечный плазмоток.

Большую роль в развитии нефропатии играет РААС. Активация РААС приводит к ряду гемодинамических и негемодинамических эффектов:

- повышение системного артериального давления (АД) посредством мощной вазоконстрикции;
- развитие клубочковой гипертензии в результате констрикции эфферентной артериолы;
- нарушение проницаемости стенки клубочковых капилляров, констрикция мезангиальных клеток, ведущая к уменьшению площади фильтрационной поверхности; активация факторов роста и высвобождение цитокинов; инфильтрация интерстиция иммунокомпетентными клетками;

- усиление перекисного окисления липидов [9,5].

Наступившие повреждения органов-мишеней (ПОМ) меняют нейрогормональный статус в целом. В большинстве работ изменения САС и РААС были изучены у больных с уже имеющейся хронической сердечной недостаточностью (ХСН); полученные данные оказались весьма противоречивыми, возможно из-за неоднородности выбранных групп. Что касается изменений нейрогормонального статуса у больных на разных этапах прогрессирования АГ, имеющиеся в литературе сведения недостаточны, они не полностью освещают причинно-следственную связь между выраженностью ПОМ и нейрогормональным статусом.

В настоящей работе для изучения изменений нейрогормональной активности при прогрессировании АГ были выбраны 2 варианта. В первом варианте изменения активности ренина плазмы (АРП), плазменной концентрации альдостерона (ПКА), суточной экскреции катехоламинов изучались у больных с разной продолжительностью АГ, поскольку ПОМ у больных при недостаточно активном лечении антигипертензивными препаратами (АГП) прогрессирует. Во втором варианте изучали изменения нейрогормональной активности по мере ухудшения морфофункциональной характеристики почек без учета продолжительности существующей АГ.

Материал и методы

В исследование включены 480 больных АГ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО), определенным пересмотром Европейского общества по АГ и Европейским обществом кардиологов в 2007г [10]. Возраст больных – 18-65 лет, в среднем ($M \pm m$) 52 ± 12 ; мужчин – 102, женщин – 378, среднее систолическое АД (САД) – $198,3 \pm 7,2$; среднее диастолическое АД (ДАД) – $117,0 \pm 5,4$.

Из исследования были исключены больные с острым коронарным синдромом, острым инфарктом миокарда, развившимися менее чем за 3 мес. до начала исследования; врожденными и приобретенными пороками сердца, гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатией, хроническим легочным сердцем, со сложными нарушениями ритма и проводимости, синдромом слабости синусового узла, почечной недостаточностью (креатинин плазмы > 160 мкмоль/л), заболеваниями печени в стадии обострения (уровень аланинтрансферазы, аспартаттрансферазы в ≥ 3 раз выше нормы), сахарным диабетом 1 и 2 типов, симптоматической АГ.

Все больные были разделены по уровню СКФ: с нормальной СКФ ($n=206$), со сниженной СКФ ($n=248$) и больные с хронической почечной недостаточностью (ХПН) ($n=26$). Нарушения со стороны САС и РААС были

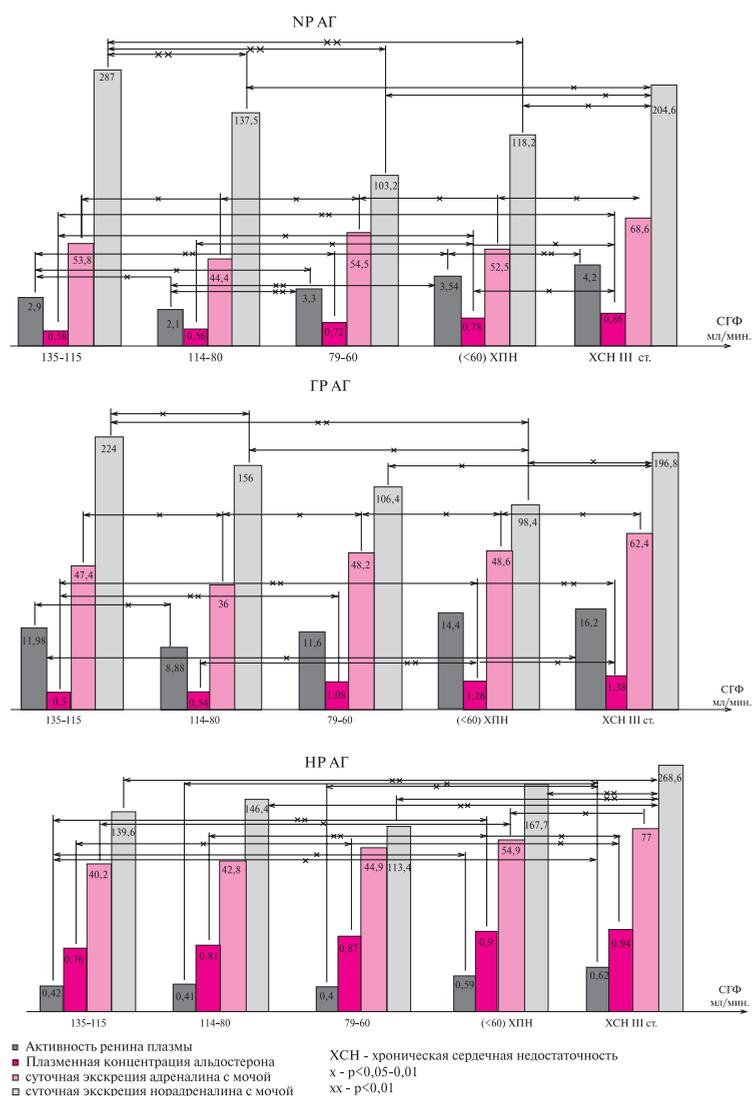


Рис. 1 Изменение АРП; нг/мл/час, ПКА; нмоль/л, СЭА и СЭНА с мочой у больных с нормо-, гипер- и низкорениновой АГ в зависимости от СКФ; мл/мин.

изучены в отдельных подгруппах больных в зависимости от уровня АРП. Были выделены следующие группы больных: низкорениновая АГ (НР АГ), норморениновая АГ (НР АГ) и гиперрениновая АГ (ГР АГ).

АРП и ПКА определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов "СJS" (Франция) в активном состоянии больных после 30 мин отдыха в положении сидя в 8-9 ч утра. За норму АРП принято 1,0-3,0 нг/мл/час, ПКА – 0,18-0,83 нмоль/л (5-23 нг/дл или 50-230 пг/мл). Перевод единиц при расчете ПКА: нмоль/л×27,8=нг/дл; пг/мл=10×нг/дл. Отношение ПКА, определенное в нг/дл к АРП в нг/мл/час, в норме составляет 5 – 23. Уровни суточной экскреции адреналина (СЭА) и норадреналина (СЭНА) с мочой оценивали флуорометрическим методом: N адреналина – 18-33 ммоль/л, норадреналина – 150-256 ммоль/л.

Электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ) выполнены всем больным, включенным в исследование. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux R [2]; путем деления

ММЛЖ на площадь поверхности тела больного определяли индекс ММЛЖ (ИММЛЖ; в г/м²). Также определяли общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС; дин×сек×см⁻⁵).

СКФ (в мл/мин) определяли по методу Реберга (N – 80-120 мл/мин). Радиоизотопную ренографию (РРГ) с ¹²³I-гиппураном использовали как скрининговый метод всем больным с экспозицией датчиков в 30 мин. Обращали внимание на симметричность показателей ренографии, время полувыведения радиоизотопа, продолжительность экскреторной фазы (N – 1,5-9 мин), характеризующей паренхиматозную функцию почек и продолжительность секреторной фазы (N – 1,4-4 мин), оценивающей состояние почечного кровотока.

На момент включения в исследование больные получали АГП различных классов, однако за 2-3 нед. до ренографии и исследования гормонов все АГП отменяли.

При статистической обработке результатов использовали компьютерные программы, предусматривающие

возможность параметрического и непараметрического анализа. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Результаты в тексте представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

В работе сначала были рассмотрены изменения показателей РААС и САС в зависимости от продолжительности АГ. У больных с НР АГ при длительности АГ 10-20 лет достоверные изменения показателей РААС и САС отсутствовали, а при длительности АГ > 20 лет было отмечено существенное, почти в 2 раза, снижение СЭНА с мочой, повышение ПКА на 15,8% ($p < 0,05$). В отличие от группы НР АГ у больных ГР АГ уже во втором десятилетии отмечался рост ПКА на 53,8% ($p < 0,05$), снижение СЭНА с мочой – на 41,3% ($p < 0,01$), в 3-ем десятилетии рост ПКА составил еще больше – 88,5% ($p < 0,01$), и у всех больных имел место гиперальдостеронизм. Уровень СЭНА с мочой оставался низким, отмечался достоверный рост АРП на 37,3% ($p < 0,05$). В группе больных НР АГ с увеличением продолжительности АГ 10 – 20 лет снижение АРП составило 18,7% ($p < 0,05$), отсутствовали изменения в ПКА, синтез НА уменьшался на 29,4% ($p < 0,01$). При более длительном существовании АГ (20-30 лет) отмечалось дальнейшее снижение АРП и СЭНА на 23,8% ($p < 0,05$) и 34% ($p < 0,01$), соответственно. Таким образом, у больных, разделенных по уровню АРП, с увеличением длительности АГ отмечались снижение СЭНА и рост ПКА, максимально в группе больных ГР АГ, минимально в группе больных НР АГ, промежуточное место занимали больные НР АГ.

Каждой стадии изменений показателей экскреторной и секреторной фаз РРГ соответствовал определенный уровень СКФ. При нормальных показателях РРГ СКФ составила у женщин 115-135 мл/мин, у мужчин – 115-150 мл/мин, в среднем $122,8 \pm 9,6$ мл/мин у всех больных. У больных в период увеличения экскреторной фазы РРГ – СКФ была 80-115 мл/мин (в среднем $98,0 \pm 7,8$ мл/мин); в период удлинения секреторной фазы РРГ – СКФ составляла 60-79 мл/мин (в среднем $74,0 \pm 5,6$ мл/мин). В стадии ХПН, секреторная и экскреторная фазы РРГ существенно удлинились, ренографическая кривая становилась пологой, СКФ всегда была < 60 мл/мин и в среднем составляла $48,2 \pm 5,4$ мл/мин.

Изменения в суточной экскреции катехоламинов с мочой, АРП и ПКА по мере ухудшения функции почек у больных НР АГ, НР АГ и ГР АГ показаны на рисунке 1. У больных НР АГ на начальном этапе снижения СКФ (СКФ=115-80 мл/мин) отмечено снижение только СЭНА с мочой, и это снижение было весьма существенно – на 52,1% ($p < 0,05$). При дальнейшем снижении СКФ (увеличение секреторной фазы РРГ) имело место еще более заметное снижение СЭНА с мочой и оно составило 64% ($p < 0,01$). При СКФ=79-60 мл/мин АРП и ПКА имели тенденцию к увеличению. При

ХПН определяли рост АРП на 24,7% ($p < 0,01$), ПКА на 34,5% ($p < 0,05$). При этом СЭНА с мочой оставалась ниже, чем у больных с нормофльтрацией и отмечали тенденцию к увеличению по сравнению с пациентами, имеющими СКФ=60-79 мл/мин. Уровень СЭА с мочой при прогрессировании почечной патологии до начальной стадии ХПН не изменялся. При хронической сердечной недостаточности (ХСН) III функционального класса (ФК) согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) имел место более существенный рост АРП, ПКА, у всех больных вновь отмечалось повышение СЭА и СЭНА с мочой. Следовательно, при ХСН III ФК рост синтеза ренина в ЮГК, связанный с существенным снижением почечного кровотока, повышал плазменную концентрацию АП II и, вследствие этого, вызывал повышение синтеза ПКА и катехоламинов.

У больных ГР АГ при СКФ=115-80 мл/мин снижалась АРП на 35,8% ($p < 0,05$) и СЭНА с мочой на 30,4% ($p < 0,05$). В фазе СКФ=60-79 мл/мин (удлинение секреторной фазы РРГ) достоверно и более существенно повышалась ПКА на 116% ($p < 0,01$), и все больные имели гиперальдостеронизм. Продолжалось дальнейшее снижение СЭНА с мочой на 52,5% ($p < 0,01$) по сравнению с больными, имеющими нормальную СКФ. При ХПН АРП имела тенденцию к увеличению, заметно и более существенно повышалась ПКА – на 152% ($p < 0,01$) по сравнению с больными при нормальной СКФ, отмечалась самая низкая СЭНА с мочой – в среднем $98,4$ нмоль/л (самый низкий показатель) среди всех больных АГ; изменения в СЭА с мочой отсутствовали. При ХСН III ФК у больных отмечены аналогичные изменения активности САС и РААС, по сравнению с больными НР АГ.

У больных НР АГ с началом удлинения секреторной фазы РРГ был отмечен рост ПКА на 14,5% ($p < 0,05$), при ХПН отмечался достоверный рост СЭА с мочой на 36,6% ($p < 0,05$), АРП повышалась на 40,5% ($p < 0,05$), ПКА на 18,4% ($p < 0,05$). В период развития ХСН III ФК по NYHA повышалась АРП на 47,6% ($p < 0,05$), ПКА – на 23,7% ($p < 0,05$) (все больные имели гиперальдостеронизм) и еще больше увеличивалась СЭА с мочой – на 36,6% ($p < 0,05$); у всех больных была отмечена гиперадrenalинурия и существенное повышение СЭНА – на 92,4% ($p < 0,01$).

Более выраженные изменения при прогрессировании почечной патологии у всех больных АГ состояли в повышении ПКА: у больных со СКФ=115-135 мл/мин ПКА составил в среднем $0,53 \pm 0,06$ нмоль/л, со СКФ=80-115 мл/мин – $0,76 \pm 0,08$ нмоль/л – увеличение на 43,4% ($p < 0,05$), а при ХПН еще больше – $0,84 \pm 0,06$ нмоль/л (увеличение на 58,5%, $p < 0,01$). У больных при СКФ < 80 мл/мин постепенно нарастал синтез ренина, в стадии ХПН он достигал статистичес-

кой достоверности. Синтез НА у больных НР АГ не имел существенных изменений до развития ХСН III ФК. С развитием ХСН III ФК отмечался его существенный рост. У больных НР АГ и ГР АГ по мере прогрессирования почечной патологии СЭНА постепенно снижалась и в стадии ХПН она стала минимальной. При ХСН III ФК вновь увеличивался синтез НА, но он оставался в пределах нормы. В начале становления АГ уровень СЭА с мочой у всех больных не отличался и имел тенденцию к росту при повышении АРП (СКФ < 80 мл/мин). Более выраженный рост СЭА имел место в начальной стадии ХПН у больных НР АГ и у всех больных с ХСН III ФК. Следовательно, у всех больных с ХСН III ФК обнаружены гипердреналинурия, гиперальдостеронизм, у большинства больных НР АГ еще и гипернорадреналинурия.

Обсуждение

В настоящей работе было показано, что с увеличением продолжительности АГ и при неадекватном лечении больных АГ изменяются показатели РААС и САС и нарушается функция почек. Скорость нарушения функции почек зависит от состояния РААС и САС. У больных ГР АГ нарушение функции наступает очень рано – через 2,5 года (в среднем $4,5 \pm 2,0$ лет), у больных НР АГ – через 7 лет (в среднем $10,5 \pm 3,8$ лет), у больных НР АГ – через 11 лет (в среднем $13,5 \pm 2,6$ лет). Если длительность АГ не может объяснить причины изменения РААС и САС, то изучение характера повреждения функции почек и миокарда ЛЖ может прояснить этот вопрос.

В начале становления АГ у части больных диагностируют гиперфильтрацию. Стадия гиперфильтрации связана с ростом сердечного выброса, который может происходить двумя путями: (1) повышение нейрональной стимуляции сердца, (2) увеличение объема жидкости (преднагрузка). Гиперфильтрация связана с повышением активности САС, снижением парасимпатической активности, что приводит к усилению сократимости миокарда, однако при этом объем циркулирующей крови (ОЦК) может оставаться нормальным или даже сниженным. В дальнейшем, в процессе ауторегуляции резистивных сосудов ОПСС увеличивается, снижаются ударный объем и сердечный выброс, гиперфильтрация сменяется нормофильтрацией. В экспериментальных моделях повышение прегломерулярной капиллярной резистентности защищает гломерулы от повышенного системного давления.

В стадии вазоконстрикции афферентных артериол тонус эфферентных артериол клубочков повышается, в результате чего СКФ сохраняется на относительно хорошем уровне. Однако при нормальной СКФ у ~ 20% больных было отмечено снижение почечного кровотока. Повышение тонуса эфферентных артериол, контролируемое в большей степени локальным и циркулирующим АПГ, увеличивает фильтрационную фракцию, уменьшает гидростати-

ческое давление в прекапиллярных артериолах, вследствие чего увеличивается реабсорбция натрия и воды в проксимальных канальцах нефрона. На этой стадии РРГ с I-гиппураном (который выделяется исключительно через канальцы почек) свидетельствует об увеличении времени полувыведения радиоизотопа, и при этом СКФ составляет 80-115 мл/мин. Следовательно, норма СКФ, определенная по формуле Реберга, у больных АГ совпадает с фазой почечной патологии, при которой уже присутствует умеренное снижение почечного кровотока, трансформация системной гипертензии во внутриволомерулярную и повышение реабсорбции натрия и воды из проксимальных канальцев почек. Начиная с этой стадии, у всех больных АГ растет ОЦК. Натрий-зависимые процессы, связанные с задержкой жидкости и натрия в организме, ведут к повышенному росту НУП, в результате чего повышается внутриклеточное содержание Na^+ и Ca^{2+} . В связи с увеличением внутриклеточного содержания ионов Ca^{2+} синтез альдостерона в надпочечниках постепенно увеличивается. Повышение ОЦК усиливает баро-волюморцепторную афферентацию, что приводит к подавлению синтеза НА. Это особенно выражено у больных НР АГ и ГР АГ. При существенно выраженном подавлении синтеза НА у этих больных снижается синтез адреналина, вероятно, вследствие уменьшения трансформации НА в адреналин.

Показано, что у пациентов со стойким снижением СКФ активность САС всегда сильно повышена, и она вызывает дальнейший рост АД, усугубляя расстройство внутриволомерулярной гемодинамики [6]. Отмечено, что снижение активности САС происходит в начальной стадии снижения СКФ и обусловлено “эффектом гиперволемии”. При дальнейшем снижении СКФ в стадии удлинения секреторной фазы РРГ достоверно повышается ПКА, и АРП имеет тенденцию к повышению. Возможно по этой причине дальнейшее снижение синтеза катехоламинов, вызванное “эффектом гиперволемии”, останавливается. Отсутствие достоверного роста АРП в период ишемии почек можно объяснить наличием нивелирующих факторов: накоплением внутриклеточной концентрации натрия и кальция в ЮГК, повышением синтеза альдостерона. Последнее, вероятно, связано с увеличением внутриклеточной концентрации свободного Ca^{2+} , приводящего к усилению действия плазменного АПГ на кору надпочечников.

Взаимосвязь между сердечно-сосудистым и почечным континуумом сохраняется и на более поздних этапах. Нарушение почечной функции играет важную роль в патогенезе ХСН [7]. Существует предположение о том, что сохранность функции почек – наиболее важный фактор, определяющий компенсацию больных с недостаточностью кровообращения. Ухудшение заполнения артерий представляет собой один из механизмов, стимулирующих задержку почками натрия и жидкости. Одновременно происходит нейрогуморальная активация с увеличением активности РААС и САС, высвобождением вазопрессина и увеличением

продукции эндотелина [8]. Уже на ранних стадиях ХСН отмечаются нарушения функции почек со снижением функционального почечного резерва. По мере развития болезни происходит прогрессирующее уменьшение почечного плазмотока и СКФ. По некоторым данным показатели нарушенной функции почек являются более важными предикторами сердечно-сосудистой смертности, чем параметры сердечной деятельности (фракция выброса и ФК ХСН (НУНА) [3,7,8].

Прогрессивное снижение почечного кровотока приводит к изменению нейрогормональной активации. Она особенно выражена у больных с ХСН III ФК — повышение АРП, ПКА и СЭА с мочой становится статистически достоверным, СЭНА имеет тенденцию к увеличению. Этим больным характерен высокий ИММЛЖ ($248,6 \pm 43,2$ г/м²) и увеличенное ОПСС ($3642,4 \pm 462$ дин×сек×см⁻⁵). Высокая постнагрузка и продолжающееся снижение сократительной функции миокарда ЛЖ снижают ударный объем. А снижение ударного объема и рост синтеза АП II в связи с ишемией почек у всех больных способствуют активации САС. Повышение активности САС и РААС и гипертрофическое ремоделирование миокарда ЛЖ, задержка натрия и воды в организме способствуют в дальнейшем развитию систолической СН. Снижение ФВ < 50% отмечено у 16,4% больных до развития ХПН.

Стадия ХПН характеризуется потерей 30-40% функционирующих нефронов. На этой стадии происходит дальнейшее увеличение экскреции катехоламинов с мочой, ПКА, АРП. Следовательно, ухудшение почечного кровотока и вследствие этого увеличение содержания АП II, способствуют повышению синтеза катехоламинов и альдостерона. Нейрогормональная активация, включающая повышенный синтез катехоламинов, альдостерона и АП II (нейрогормональная модель), растущая задержка в организме натрия и воды в результате повреждения функции почек и гипертрофическое ремоделирование миокарда ЛЖ (кардиоренальная модель) вместе объясняют основные причины прогрессирования АГ и ХСН.

Литература

1. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues. *Blood Press* 2001; 10: 288-98.
2. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in men. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55(4): 613-8.
3. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 203-10.
4. Jooles JA, Koomans HA. Causes and consequences of increased sympathetic activity in renal disease. *Hypertension* 2004; 43: 699-706.
5. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Role of immunocompetent cells in nonimmune renal diseases. *Kidney Int* 2001; 59: 1626-40.
6. Rump C, Amann K, Orth S, Ritz E. Sympathetic overactivity in renal disease: a window to understand progression and cardiovascular complications of uremia. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1735-48.
7. Ruilope LM. Kidney dysfunction: a sensitive predictor of cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2001; 14: 213S-7.
8. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-85.
9. Sharma AM. Renal involvement in hypertensive cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2003; 5: F12-8.
10. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology; 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 1105-87.

Практическое значение настоящей работы заключается в том, что, зная степень повреждения функции почек, можно выбрать оптимальную терапию, для устранения поврежденной функции почек и подавления активности нейрогормональной системы одновременно. В работе не изучалось влияние антигипертензивной терапии на рассматриваемые параметры, по характеру изменения функции почек и гормонов в период прогрессирования АГ можно считать целесообразной следующую тактику. В стадии гиперfiltrации целесообразно применение препаратов, блокирующих повышенную активность САС, а в период снижения СКФ более предпочтительно назначать препараты, блокирующие РААС и ведущие к восстановлению внутривидовой гемодинамики. При ХСН III ФК и ХПН показана комплексная блокада РААС и САС и устранение нарушенной функции почек.

Выводы

В период становления АГ нейрогормональная активность генетически детерминирована, а с повреждением функции почек происходит определенная последовательность изменений активности и РААС и САС. В ранней стадии повреждения функции почек снижается синтез НА. Это снижение более выражено у больных ГР АГ и НР АГ, в меньшей степени при НР АГ. При дальнейшем повреждении функции почек в стадии удлинения секреторной фазы РРГ и СКФ < 80 мл/мин статистически достоверно повышается синтез адреналина и альдостерона, АРП имеет тенденцию к повышению. При ХСН III ФК достоверно повышается синтез ренина, СЭА и СЭНА с мочой становится максимальной, и происходит дальнейший рост ПКА. При развитии ХПН продолжается увеличение синтеза ренина, в результате чего повышается синтез катехоламинов и альдостерона и активность РААС и САС становится максимальной.

Поступила 17/03-2009

Влияние избыточной массы тела на особенности раннего ремоделирования сердца у женщин с артериальной гипертензией

Е.М. Хурс*, А.Н. Дмитриев, П.В. Андреев, А.В. Поддубная, М.Г. Евсина,
О.Г. Смоленская

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава. Екатеринбург, Россия

Overweight and early heart remodelling in women with arterial hypertension

E.M. Khurs*, A.N. Dmitriev, P.V. Andreev, A.V. Poddubnaya, M.G. Evsina,
O.G. Smolenskaya

Ural State Medical Academy. Yekaterinburg, Russia

Цель. Провести сравнительный анализ показателей ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и различных способов индексации массы миокарда (ММ) ЛЖ у женщин с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от наличия избыточной массы тела (МТ).

Материал и методы. В исследование включены 89 женщин (средний возраст $48,3 \pm 8,7$ года) с АГ без регулярной антигипертензивной терапии на момент включения. В зависимости от индекса МТ (ИМТ) все пациентки были разделены на 2 группы (гр.): 47 женщин с ИМТ $18-25 \text{ кг/м}^2$ (I гр.) и 42 женщины с ИМТ $26-29 \text{ кг/м}^2$ (II гр.). Всем пациентам проведена двухмерная трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с расчетом ММЛЖ, индексов ММЛЖ (ИММЛЖ) в пересчете на площадь поверхности тела (ППТ) и рост в степени 2,7, а также индексов ремоделирования.

Результаты. Наличие избыточной МТ, не достигающей степени ожирения, сопровождалось статистически значимым увеличением толщины стенок ЛЖ, ММЛЖ и увеличением ИММЛЖ в пересчете на рост^{2,7} ($p=0,002$), в то время как ИММЛЖ в пересчете на ППТ имел лишь тенденцию к увеличению ($p=0,06$). Последнее свидетельствует о том, что традиционный подход к индексации ММЛЖ на ППТ у пациентов с избыточной МТ чреват гиподиагностикой гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ).

Заключение. Для раннего выявления ГЛЖ у пациентов с избыточной МТ предпочтительнее использовать индексацию ММЛЖ на рост в степени 2,7.

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, избыточная масса тела, индексация массы миокарда левого желудочка, ремоделирование сердца.

Aim. To compare left ventricular (LV) remodelling and LV myocardial mass indices (MMI) in overweight and non-overweight women with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 89 women (mean age $48,3 \pm 8,7$ years) with AH, but no regular antihypertensive treatment at the study enrolment. By the levels of body mass index (BMI), all women were divided into two groups: 47 women with BMI $18-25 \text{ kg/m}^2$ (Group I) and 42 women with BMI $26-29 \text{ kg/m}^2$ (Group II). All participants underwent two-dimensional transthoracic echocardiography (EchoCG), with the calculation of LVMM, LVMMI adjusted to body surface area (BSA) or height to the power of 2,7, and remodeling indices.

Results. Overweight, even without obesity, was linked to a statistically significant increase of LV wall thickness, LVMM and height-adjusted LVMMI ($p=0,002$), while BSA-adjusted LVMMI demonstrated only a tendency towards increase ($p=0,06$). The latter finding demonstrates that the traditional, BSA-adjusted LVMMI could result in under-diagnostics of LV hypertrophy (LVH) among overweight patients.

Conclusion. To diagnose LVH early in overweight patients, LVMMI should be adjusted to height to the power of 2,7.

Key words: Left ventricular hypertrophy, overweight, left ventricular myocardial mass index, heart remodelling.

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: lmk@olympus.ru

Факс: (343) 307-75-65, тел.: +79122418652

[Хурс Е.М. (*контактное лицо) – ассистент кафедры внутренних болезней №1, Дмитриев А.Н. – доцент кафедры № 1, Андреев П.В. – ассистент кафедры внутренних болезней №4, Поддубная А.В. – аспирант кафедры № 1, Евсина М.Г. – клинический ординатор, Смоленская О.Г. – заведующая кафедрой №1].

Ремоделирование сердца – универсальный процесс структурно-функциональной перестройки, развивающийся под влиянием ряда факторов: гемодинамических, гуморальных, метаболических и др. Наряду с артериальной гипертензией (АГ) значимое негативное влияние на геометрию и функцию миокарда оказывает ожирение (Ож) [2]. Наиболее значимым неблагоприятным элементом ремоделирования является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ). В крупномасштабном Фремингемском исследовании показана линейная зависимость между массой миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и сердечно-сосудистой смертностью [1], что определяет актуальность ранней диагностики перестройки сердца и влияния на этот процесс дополнительных факторов, в частности широко распространенной среди современного населения избыточной массы тела (МТ).

Целью исследования послужил сравнительный анализ показателей ремоделирования ЛЖ с использованием различных способов индексации ММЛЖ у женщин с АГ, имеющих нормальную и избыточную МТ.

Материал и методы

В исследование включены 89 женщин, средний возраст которых составил $48,3 \pm 8,7$ года, с эссенциальной АГ, не получавших на момент исследования регулярной антигипертензивной терапии (АГТ), с индексом МТ (ИМТ) $18-29$ кг/м². В исследование не включали пациенток с климактерическим синдромом, больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), сахарным диабетом (СД) и иными эндокринными заболеваниями. В зависимости от ИМТ все пациентки были разделены на 2 группы (гр.): I гр. – 47 женщин с ИМТ $18-25$ кг/м², II гр. – 42 женщины с ИМТ $26-29$ кг/м², т. е. с избытком МТ. Клинико-демографическая характеристика больных представлена в таблице 1. Всем пациентам проведена двухмерная трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате “Аloka 4000” (Япония). Исследование ЛЖ включало измерение линейных показателей: конечно-диастолического (КДР, мм) и конечно-систолического (КСР, мм) размеров, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм) и задней стенки (ТЗС, мм) ЛЖ в систолу и диастолу. Объемные показатели ЛЖ определяли по методу Teichholz: конечно-диастолический (КДО, мл), конечно-систолический (КСО, мл) и ударный объемы (УО, мл) ЛЖ и фракцию выброса (ФВ, %). Массу миокарда ЛЖ определяли по формуле Penn Convention (предложена Devereux RB and Reichek N [10]): $ММЛЖ = 1,04 \times ([КДР + ТЗСЛЖ + ТМЖП]^3 - [КСР]^3) - 13,6$. Полученные объемные показатели индексировали по отношению к площади поверхности тела (ППТ) ($КДОИ = КДО / ППТ$, $КСОИ = КСО / ППТ$, $УОИ = УО / ППТ$). ППТ рассчитывали по стандартной формуле Du Bois [11]: $ППТ = 0,007184 \times МТ^{0,425} \times \text{рост}^{0,725}$. ММЛЖ индексировали по отношению к ППТ (ММЛЖ/ППТ, г/м²) и к росту в степени 2,7 (ММЛЖ/рост^{2,7}, г/м^{2,7}). ГЛЖ определяли в тех случаях, когда соответствующая индексированная ММЛЖ превосходила пороговые значения для женщин: при индексации на ППТ – 110 г/м² [12], на рост в степени 2,7 – 47 г/м^{2,7} [3,5].

О наличии ремоделирования ЛЖ судили по результатам оценки следующих структурно-геометрических и функциональных показателей:

- индекс сферичности (ИС) ЛЖ в систолу и диастолу (ИСс и ИСд): $ИСс = КСР / \text{продольный размер ЛЖ в систолу}$, $ИСд = КДР / \text{продольный размер ЛЖ в диастолу}$;
- индекс относительной толщины стенок в диастолу (ИОТ): $ИОТ = (ТМЖП + ТЗС) / КДР$;
- интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР), рассчитываемый как отношение ФВ к ИСд;
- миокардиальный стресс по меридиану (МС, дин/см²) в систолу и диастолу: $МСс = 0,98 \times 0,334 \times САД \times КСР / ТЗСс \times [1 + (ТЗСс / КСР)]$, $МСд = 0,98 \times 0,334 \times ДАД \times КДР / ТЗСд \times [1 + (ТЗСд / КДР)]$, где САД – систолическое артериальное давление (АД), ДАД – диастолическое АД;
- интегральный диастолический индекс ремоделирования (ИДИР), рассчитываемый как отношение времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ к ИСд;
- показатели, характеризующие сократительную функцию ЛЖ с позиций его геометрии и степень компенсаторного участия дилатации полости ЛЖ в формировании выброса: ФВ/МСс, ФВ/МСд, МСс/КСОИ, МСд/КДОИ;
- конечно-диастолическое давление (КДД, мм рт. ст.) рассчитывали по формуле [13]: $КДД = 1,06 + 15,15 \times (V_A \times T_A) / (V_E \times T_E)$;
- конечное диастолическое напряжение стенки (КДНС, дин/см²) рассчитывали по уравнению Лапласа [14]: $КДНС = КДР / (4 \times ТЗСд)$.

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали на основе общепринятых показателей трансмитрального кровотока, исследовавшихся в режиме импульсной доплер-ЭхоКГ: максимальная скорость и время раннего диастолического наполнения (V_E , м/сек и T_E , мс); максимальная скорость и время наполнения ЛЖ во время систолы левого предсердия (V_A , м/сек и T_A , мс); соотношение E/A ; время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT, мс); время замедления потока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT, мс).

При статистической обработке данных использовали пакет программ STATISTICA V. 6.0 (“StatSoft Inc”, США). Анализ нормальности распределения изучаемых признаков проведен с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для выборок с нормальным распределением применяли t-критерий Стьюдента для несвязанных групп, в ином случае – непараметрический критерий U Манна-Уитни. Сравнение частот бинарного признака в двух несвязанных группах проводили, пользуясь критерием χ^2 (с поправкой Йетса при небольших выборках), в двух связанных группах – с помощью критерия Мак Немара. Минимальный уровень доверительной вероятности был задан равным 95%, т. е. нулевые гипотезы отвергали в том случае, когда достигнутый уровень значимости p , используемого статистического критерия, принимал значения $< 0,05$. Результаты в зависимости от вида распределения приведены в виде медианы и интерквартильного размаха [Me (P_{25} ; P_{75})] и среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика женщин с АГ (M±SD)

Показатель	I гр. (n=47)	II гр. (n=42)	p
Возраст, лет	47,2±9,2	49,6±8,0	0,18
ИМТ, кг/м ²	22,9±1,5	27,2±1,2	<0,001
Вес, кг	60,8±4,9	71,3±5,1	<0,001
Рост, м	1,63±0,05	1,62±0,06	0,39
САД, мм рт.ст.	155,4±18,2	158,4±19,8	0,47
ДАД, мм рт.ст.	95,2±8,8	94,5±11,3	0,75

Результаты и обсуждение

Для оценки влияния избыточной МТ на ремоделирование ЛЖ у женщин с АГ проведено сравнение структурно-геометрических и диастолических показателей (таблица 2). Наличие избыточной МТ у больных II гр. сопровождалось статистически значимым увеличением ТМЖП, ЗС ЛЖ и ММЛЖ (187 г vs 159 г в I гр., p=0,003) при сопоставимых размерах полости и объемных показателей ЛЖ. Обнаруженное уменьшение времени раннего диастолического наполнения ЛЖ (T_E) при сопоставимых скоростях трансмитрального кровотока и IVRT, является ранним косвенным признаком увеличения жесткости камеры ЛЖ.

При сравнении индексов ремоделирования ЛЖ (таблица 3) обнаружено достоверное (p=0,002)

Таблица 2
Структурно-геометрические и диастолические показатели ремоделирования ЛЖ у женщин с АГ в зависимости от наличия избыточной МТ [Ме (P₂₅; P₇₅)]

Показатель	I гр. (n=47)	II гр. (n=42)	p
КСО, мл	27 (25; 35)	30,5 (28; 36)	0,14
КДО, мл	97 (84; 107)	104,5 (91; 115)	0,11
УО, мл	66 (60; 75)	71 (62; 80)	0,31
КСР, мм	27 (26; 29)	28 (26; 30)	0,22
КДР, мм	46 (44; 48)	47 (45; 49)	0,19
ФВ, %	71 (67; 74)	69 (65; 74)	0,51
ТМЖП _{ЛЖ} в диаст., мм	8 (8; 9)	9 (9; 10)	0,003
ТЗС _{ЛЖ} в диаст., мм	9 (8; 10)	10 (9; 10)	0,021
ТЗС _{ЛЖ} в сист., мм	15 (13; 15)	16 (14; 16)	0,026
ММЛЖ, г	159 (141; 191)	187 (163; 212)	0,003
V _E , м/сек	0,68 (0,58; 0,80)	0,66 (0,56; 0,83)	0,50
V _A , м/сек	0,68 (0,61; 0,82)	0,72 (0,61; 0,83)	0,70
T _E , мс	228 (206; 249)	208 (171; 235)	0,037
T _A , мс	142 (135; 157)	142 (133; 157)	0,73
IVRT, мс	78 (64; 85)	85 (71; 91)	0,15
DT, мс	206 (185; 242)	199 (160; 214)	0,058
E/A, ед.	0,93 (0,81; 1,28)	0,86 (0,77; 1,24)	0,28

увеличение ИММЛЖ на рост^{2,7} у больных II гр. (рисунок 1), тогда как значение ИММЛЖ на ППТ не достигло статистической значимости, хотя и имело тенденцию к увеличению (p=0,06). Это обусловлено занижением последнего вследствие увеличения ППТ при избытке МТ.

Избыточная МТ ассоциировалась не только с увеличением толщины стенок миокарда ЛЖ и его массы, но и с увеличением ОТС (p=0,043), отражающей направленность к концентрическому типу ремоделирования ЛЖ. Достоверных изменений показателей сферичности и миокардиального стресса, жесткости стенки ЛЖ, а также индексированных объемных показателей не выявлено, равно как и различий в частоте диастолической дисфункции в сравниваемых гр. ($\chi^2=2,22$, df=1, p=0,136): у 24 (51%) пациенток I гр. и у 28 (67%) – во II гр.

Таким образом, даже избыток МТ, не достигающий степени Ож, значительно способствует раннему развитию ГЛЖ.

На основании анализа данных Фремингемского исследования [15] впервые было предложено индексировать ММЛЖ на рост пациента вместо традиционного индексирования на ППТ, что позволяет избежать недооценки ГЛЖ у тучных больных [3,4]. Однако позже было показано, что такой расчет дает систематическую ошибку у людей среднего и особенно высокого роста [5]. Было предложено индексировать ММЛЖ на рост в степени 2,7, что позволяло избежать ошибочных заключений. К сожалению, использование этого индекса пока не нашло широкого применения среди практикующих врачей. Это отчасти связано с тем, что поиск оптимальной индексации ММЛЖ продолжается до настоящего времени, в т.ч. в крупных, проспективных исследованиях с оценкой конечных точек [4].

При использовании различных способов индексации ММЛЖ для определения ГЛЖ у обследованных пациентов (таблица 4) статистически значимых различий в количестве случаев ГЛЖ, диагностированных на основе ММЛЖ/ППТ, не установлено, однако индексация ММЛЖ на рост^{2,7} позволила выявить достоверное увеличение числа пациенток с ГЛЖ во II гр. – 67% vs 36% в I гр. (p=0,004). Из этого следует, что относимая к критериям ГЛЖ при ожирении величина индекса ММЛЖ/рост^{2,7}, превышающая 47 г/м^{2,7} у женщин и 53 г/м^{2,7} у мужчин [5-9], приемлема также и в случаях избыточной МТ. В частности, сравнительный анализ возможности обнаружения ГЛЖ с помощью двух способов индексации ММЛЖ у женщин с избыточной МТ показал статистически значимое различие в частоте выявления ГЛЖ только одним из рассматриваемых индексов (таблица 5) [поля В и С четырехпольной таблицы, критерий МакНемара 6,75, df=1, p=0,009].

Таким образом, индекс ММЛЖ/рост^{2,7} можно рассматривать как оптимальный метод для выяв-

Таблица 3

Индексы ремоделирования ЛЖ у женщин с АГ в зависимости от наличия избыточной МТ [Ме (P₂₅; P₇₅)]

Показатель	I гр. (n=47)	II гр. (n=42)	p
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	101 (89; 111)	107 (96; 123)	0,06
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	45,4 (37,9; 49,4)	48,9 (45,1; 57,5)	0,002
ИСс, ед.	0,46 (0,41; 0,49)	0,45 (0,42; 0,48)	0,99
ИСд, ед.	0,65 (0,61; 0,69)	0,63 (0,60; 0,69)	0,83
МСс, дин/см ²	147 (131; 159)	146 (133; 167)	0,78
МСд, дин/см ²	190 (176; 220)	183 (167; 203)	0,064
КДД, мм рт.ст.	11,22 (8,65; 13,13)	11,94 (10,17; 15,80)	0,077
КДНС, дин/см ²	14,32 (11,25; 18,84)	17,03 (11,18; 20,48)	0,45
ИСИР, ед.	109 (100; 119)	108 (93; 116)	0,37
ИДИР, ед.	1,34 (1,20; 1,57)	1,29 (1,04; 1,39)	0,058
ОТС, ед.	0,38 (0,34; 0,42)	0,42 (0,36; 0,45)	0,043
КДОИ, мл/м ²	58 (51; 67)	58 (52; 65)	0,71
КСОИ, мл/м ²	17,3 (14,7; 20,6)	17,7 (15,9; 20,3)	0,77
УОИ, мл/м ²	40 (36; 47)	39 (35; 44)	0,33
МСс/КСОИ, ед.	8,34 (7,02; 10,04)	8,23 (7,34; 10,02)	0,96
МСд/КДОИ, ед.	3,37 (2,92; 3,75)	3,10 (2,75; 3,54)	0,13
ФВ/МСс, ед.	0,49 (0,43; 0,55)	0,49 (0,39; 0,55)	0,62
ФВ/МСд, ед.	0,36 (0,32; 0,40)	0,38 (0,35; 0,40)	0,21

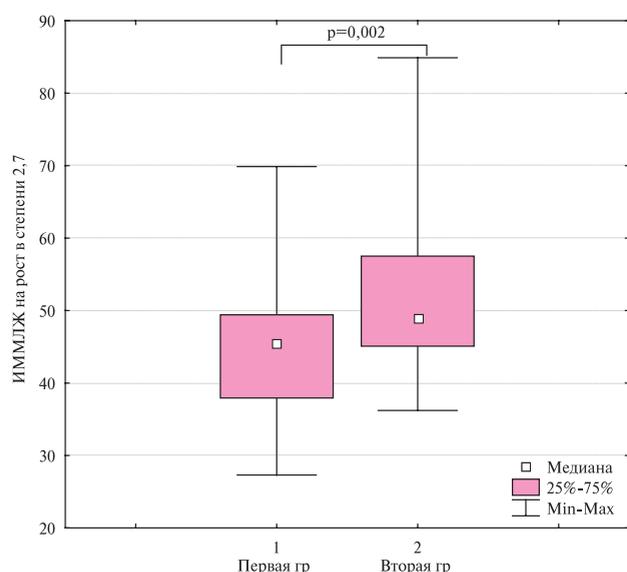


Рис. 1 ИММЛЖ/рост^{2,7} в гр женщин с АГ в зависимости от наличия избыточной МТ.

ления ГЛЖ у лиц с избыточной МТ, в пользу которого может свидетельствовать факт недиагностированной ГЛЖ у 39% обследованных больных с помощью наиболее “популярного” ИММЛЖ к ППТ. С учетом доказанного увеличения риска общей и сердечной смертности с ГЛЖ, необходимо диагностировать ее как можно раньше. У больных с избытком МТ и Ож это становится возможным при индексации ММЛЖ на рост^{2,7}. Важно, что такой диагностический подход будет определять более активную и, главное, своевременную терапевтическую тактику, призванную улучшить клинические исходы у данной категории пациентов.

Таблица 4

Количество пациентов с ГЛЖ, определенной с использованием различных способов индексации ММЛЖ

Способ индексации	I гр. (n=47)	II гр. (n=42)	χ ²	p
ММЛЖ/ППТ >110	14 (30%)	18 (43%)	1,65	0,2
ММЛЖ/рост ^{2,7} > 47	17 (36%)	28 (67%)	8,25	0,004

Таблица 5

Сравнение возможности выявления ГЛЖ с помощью различных способов индексации ММЛЖ в гр женщин с избыточной МТ (n=42)

Способ индексации	Индекс ММЛЖ/рост ^{2,7} >47	
	ГЛЖ (+)	ГЛЖ (-)
Индекс ММЛЖ/ППТ >110	ГЛЖ (+) 17	ГЛЖ (-) 1
	ГЛЖ (-) 11	13
Всего случаев выявления ГЛЖ по критерию ММЛЖ/рост ^{2,7} >47	28	

Выводы

Избыточная МТ, не достигающая степени Ож (ИМТ < 30 кг/м²) у женщин, страдающих АГ, является независимым предиктором ремоделирования ЛЖ, характеризующегося увеличением толщины стенок миокарда ЛЖ, его массы и жесткости стенок.

Использование традиционного подхода к индексации ММЛЖ на ППТ у пациентов с избыточной МТ приводит к гиподиагностике ГЛЖ.

При наличии избыточной МТ для адекватного и раннего обнаружения ГЛЖ следует использовать индексацию ММЛЖ на рост в степени 2,7.

Литература

1. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *New Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
2. Chinali M, De Simone G, Roman MJ, et al. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents: The Strong Heart Study. *JACC* 2006; 47: 2267-73.
3. Салтыкова М.М., Рогоза А.П., Ощепкова Е.В. и др. Проблема индексации массы миокарда левого желудочка на размеры тела у пациентов с избыточной массой тела. *Тер архив* 2006; 9: 92-5.
4. Ковалева О.Н., Янкевич А.А., Нижегородцева О.А., Латогуз Ю.И. Методические подходы к выявлению гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии с использованием эхокардиографии. *Україн кардіол ж* 2008; 4: 119-25.
5. De Simone G, Daniels SR, Devereux RB, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *JACC* 1992; 20(5): 1251-60.
6. Vakili B, Okin P, Devereux R, et al. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141: 334-41.
7. Liu J, Roman M, Pini R, et al. Prediction of mortality risk by different methods of indexation for left ventricular mass. *JACC* 1997; 29: 641-57.
8. Gosse P, Jullien V, Jarnier P, et al. Echocardiographic definition of left ventricular hypertrophy in the hypertensive: which method of indexation of left ventricular mass? *J Hum Hypertens* 1999; 13: 505-9.
9. Zoccali C, Benedetto F, Mallaamaci F, et al. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2768-74.
10. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-8.
11. Du Bois D, Du Bois E. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916; 17: 863-71.
12. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension* 2007; 25: 1105-87.
13. Stork TV, Muller RM, Pisce G. Noninvasive measurement of left ventricular filling pressures by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound. *Am J Cardiol* 1989; 64: 655-60.
14. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека: в 4 томах. Т.3. Москва 1986; 288 с.
15. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, et al. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham heart study. *Am J Cardiol* 1987; 59: 946-60.

Поступила 01/07-2009

Влияние фиксированной комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и недигидропиридинового антагониста кальция на дисфункцию эндотелия у больных эссенциальной артериальной гипертонией

О.Д. Остроумова^{1*}, О.В. Жукова¹, И.В. Хворостяная², В.В. Викентьев², Г.И. Барило³, Т.Ф. Тремасова³

¹Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова; ²Московский государственный медико-стоматологический университет; ³Городская клиническая больница № 70 г. Москвы, Москва, Россия

Effects of a fixed-dose combination of ACE inhibitor and non-dihydropyridine calcium antagonist on endothelial dysfunction in patients with essential arterial hypertension

O.D. Ostroumova^{1*}, O.V. Zhukova¹, I.V. Khvorostyanaya², V.V. Vikentyev², G.I. Barilo³, T.F. Tremasova³

¹I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; ²Moscow State Medico-Stomatological University; ³Moscow City Clinical Hospital No. 70, Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние фиксированной комбинации трандолаприла 2 мг/верапамила 120 мг на показатели функции эндотелия у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией (АГ) II-III степени (ст.).

Материал и методы. Обследованы 39 больных с АГ II-III ст., средний возраст 66,7±6,9 лет, АГ II ст. – 41,0% и III ст. – 59,0%. Исходно и на фоне лечения выполнено измерение артериального давления (АД) и суточное мониторирование (СМ) АД и исследование эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). Всем пациентам был назначен препарат в дозе 1 табл. 1 раз в сутки утром, при недостижении целевого АД (< 140/90 мм рт.ст.) по рутинному измерению через 4 нед. дозу увеличивали до 2 табл. 1 раз в сут. Срок наблюдения – 24 нед.

Результаты. Отмечено достоверное (p<0,05) снижение “офисного” АД: систолического АД (САД) – на 36,3 мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) – на 24,4 мм рт.ст. Исходно эндотелиальная дисфункция обнаружена у 15 пациентов. Через 24 нед. лечения достоверно улучшилась функция эндотелия: ЭЗВД пришла в норму у 9 (60,0%) пациентов из 15. ЭЗВД улучшилась, но не пришла к норме у 6 (40,0%) пациентов.

Заключение. Назначение фиксированной антигипертензивной комбинации у больных АГ II-III ст. в течение 24 нед. приводит к достоверному снижению САД и ДАД, а также улучшению функции эндотелия.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации, дисфункция эндотелия.

Aim. To study the effects of the fixed combination trandolapril 2 mg + verapamil 120 mg medication on endothelial function in patients with Stage II-III essential arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, 39 AH patients were examined (mean age 66,7±6,9 years; Stage II and III AH – in 41,0% and 59,0%, respectively). At baseline and during the treatment phase, blood pressure (BP) measurement, 24-hour BP monitoring (BPM), and endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) assessment were performed. All patients received the fixed combination trandolapril 2 mg + verapamil 120 mg in the dose of 1 tablet once a day, in the morning; if after four weeks, routinely measured BP did not achieve target levels (<140/90 mm Hg), the dose was increased up to 2 tablets once a day. The follow-up period lasted for 24 weeks.

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

[¹Остроумова О.Д. (*контактное лицо) – профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ¹Жукова О.В. – ассистент этой же кафедры, ²Хворостяная И.В. – аспирант кафедры факультетской терапии и профболезней, ²Викентьев В.В. – доцент этой же кафедры, ³Барило Г.И. – врач-терапевт, ³Тремасова Т.Ф. – врач-терапевт].

Results. A significant reduction ($p < 0,05$) in “office” systolic and diastolic BP (SBP, DBP) levels – by 36,3 and 24,4 mm Hg, respectively – was observed. At baseline, endothelial dysfunction was registered in 15 individuals. After 24 weeks of the therapy, EDVD normalized in 9 out of 15 patients (60,0%), and improved in other 6 (40,0%).

Conclusion. The fixed-dose combined medication, the fixed combination trandolapril 2 mg + verapamil 120 mg, administered to patients with Stage II-III AH for 24 weeks, significantly reduced SBP and DBP levels and improved endothelial function.

Key words: Essential arterial hypertension, combined antihypertensive therapy, fixed-dose combinations, endothelial dysfunction.

В последнее время у больных артериальной гипертонией (АГ) уделяется большое внимание изучению дисфункции эндотелия (ДЭ) и возможностям ее коррекции [1,2]. Это связано с тем, что ДЭ играет важную роль в развитии различных осложнений у больных АГ и, в конечном итоге, влияет на прогноз заболевания [3,4].

В третьей редакции Российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ 2008 значительно расширены показания к комбинированной антигипертензивной терапии (КАГТ). С нее рекомендуется начинать лечение, минуя стадию монотерапии (МАГТ), больным даже с I степенью (ст.) АГ, если они имеют высокий или очень высокий риск развития осложнений [5]. При этом приоритет отдают применению фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП) [5]. К их преимуществам над произвольными комбинациями относятся, в т.ч. простоту назначения и процесса титрования дозы, повышающие приверженность пациентов лечению, а также меньшую стоимость.

В настоящее время известно влияние на ДЭ практически всех классов АГП [6-9]. Эффективность фиксированных комбинаций АГП в отношении ДЭ изучена мало и требует дальнейшего исследования.

Целью настоящего исследования стало изучение влияния препарата фиксированной комбинации (ПФК) трандолаприла 2 мг и верапамила 180 мг, на ДЭ у пациентов с АГ II-III ст. согласно классификации JNC-VI (Joint National Committee USA), США, 1997.

Материал и методы

Были обследованы 39 больных АГ II-III ст. в возрасте 45-71 года (средний возраст $66,7 \pm 6,9$), АГ II ст. ($n=16$; 41,0%) и III ст. ($n=23$; 59,0%). Из них 20 женщин (51,3%) и 19 мужчин (48,7%). Из женщин АГ II ст. у 9 (45,0%) и III ст. у 11 пациентов (55,0%); из мужчин АГ II ст. у 7 (36,8%) и АГ III ст. у 12 пациентов (63,2%).

Критерии исключения: зависимость от алкоголя, лекарственных препаратов; психические заболевания или недееспособность; отсутствие достаточной готовности к сотрудничеству; прогрессирование АГ в течение последнего месяца; наличие в анамнезе инсульта; преходящего нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда; нестабильная стенокардия или стенокардия напряжения I-IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов; сердечная недостаточность I-IV ФК по классификации Нью-

Йоркской ассоциации сердца (NYHA); нарушения ритма и проводимости сердца; сахарный диабет (СД); курение; клинически значимое заболевание дыхательных органов, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, почек, гематологическое заболевание, тяжелые эндокринные нарушения; паркинсонизм или другие заболевания, сопровождающиеся дрожанием мышц; беременность, лактация; индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м².

Всем пациентам в начале исследования и через 24 нед. лечения проводили общеклиническое обследование, измерение “офисного” артериального давления (АД) по Короткову, суточное мониторирование АД (СМАД), исследование эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) с использованием системы Esaote Megas (Италия), оснащенной линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,0 МГц, эндотелий-зависимую реакцию оценивали по пробе с реактивной гиперемией (ПРГ) [10,11].

В режиме двухмерного сканирования фиксировали изменения диаметра плечевой артерии (ДПА) в ответ на увеличивающийся поток крови (эндотелий-зависимая реакция) и в ответ на действие нитроглицерина (эндотелий-независимая реакция). Эндотелий-зависимый ответ оценивали при проведении ПРГ. На верхнюю треть плеча накладывали манжету, давление в которой нагнетали на 20-30 мм рт.ст. выше систолического АД (САД) в ПА, что блокировало кровоток в плече. Компрессию сохраняли в течение 5 мин, затем вызывали быструю декомпрессию. Эндотелий-независимый ответ изучали на фоне сублингвального приема 0,01 мг нитроглицерина. Промежуток времени между ПРГ и приемом нитроглицерина составил 10 мин.

ДПА измеряли исходно в покое после 10 мин отдыха; через 4,5 мин после наложения манжеты в ПРГ; через 30 и 60 с после снятия манжеты; снова в покое после 10-минутного перерыва; через 1 и 5 мин после сублингвального приема нитроглицерина. Скорость кровотока оценивали в покое и в течение 15 с после снятия манжеты [10,11]. ДПА измеряли по границе между средним и адвентициальным слоем передней и задней стенок в непосредственной близости от выбранного исследователем анатомического маркера [10,11]. Измерения проводили линейным методом, который заключается в непосредственном измерении D артерии с использованием двух точек, устанавливаемых ультразвуковым курсором: одной – на границе адвентиция-медия передней стенки артерии, другой – на границу медиа-адвентиция задней стенки. Изображение сосуда было автоматически синхронизировано с зубцом R. ЭЗВД рассчитывали как отношение изменения ДПА во время ПРГ к ее D в покое в процентном соотношении относительно исходного D, принятого за 100%. Эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭНЗВД) рассчитывали аналогично [10,11].

Таблица 1

Динамика показателей функции эндотелия через 24 нед. АГТ в общей группе пациентов, М±м

Группа	ЭЗВД, %			ЭНЗВД, %			ПРГ, %		
	Исходно	24 нед.	Δ%	Исходно	24 нед.	Δ%	Исходно	24 нед.	Δ%
ПФК n=15	7±0,83	10,6 ±0,78*	80,7 ±16,89*	22,2 ±2,33	19 ±0,86	-0,6 ±9,16	85 ±11,05	66,4 ±8,93*	-26 ±4,29*

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с исходными данными; Δ – изменение показателя (%).

После обследования пациенты получили ПФК 1 табл. 1 раз в сут утром. Эффективность терапии оценивали путем измерения АД по методу Короткова через 4 нед. от начала лечения. В случае недостижения целевого АД (< 140/90 мм рт.ст.) дозу препарата увеличивали до 2 табл. 1 раз в сут утром. Повторно антигипертензивную эффективность препарата анализировали на 8 нед. лечения: в случае недостижения целевого АД пациента исключали из исследования.

У 31 больного, получавшего ПФК на протяжении 24 нед., было достигнуто целевое АД по рутинному измерению. Нежелательные явления при приеме ПФК не зарегистрированы. Через 8 нед. лечения целевые цифры АД зарегистрированы у 31 (79,5%) больного, причем 1 табл. препарата принимал 21 (67,7%) пациент – 9 (42,9%) с АГ II ст. и 12 (57,1%) больных АГ III ст.; 2 табл. принимали 10 (32,3 %) пациентов – 3 (30,0 %) с АГ II ст. и 7 (70 %) с АГ III ст. АД не достигло целевого уровня у 8 (20,5%) пациентов из 39, из них у 4 чел (50,0%) с АГ II ст. и 4 (50,0%) с АГ III ст. Таким образом, группа пациентов, которые получали ПФК на протяжении 48 нед. составила 31 человек.

При статистической обработке данных использовали приложения Microsoft Excel из пакета программ Microsoft Office XP Professional. Гипотезу о равенстве средних оценивали по t-критерию Стьюдента или по F-критерию (дисперсионный анализ). Для изучения распределения дискретных признаков в различных группах применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности χ^2 по Пирсону. Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при p<0,05.

Результаты

Динамика АД на фоне лечения ПФК. На фоне АГТ в течение 24 нед. отмечено достоверное (p<0,05) улучшение показателей офисного АД как САД, так и диастолического (ДАД). САД снизилось на 36,3±1,94 мм рт.ст., а ДАД – на 24,4±2,54 мм рт.ст. Целевое АД по данным рутинного измерения было достигнуто у 31 (79,5%) из 39 первоначально обследованных пациентов.

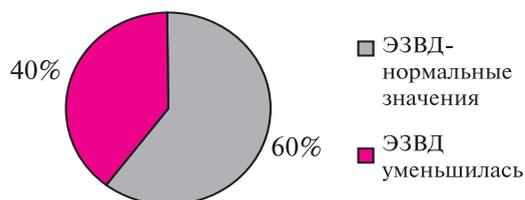


Рис. 1 Динамика показателей ЭЗВД на фоне 24 нед. АГТ ПФК.

Динамика показателей СМАД на фоне лечения ПФК. У больных через 24 нед. достоверно снизились показатели: среднего САД (САДср.) за сут. – со 142,8±1,62 до 126,3±0,84 мм рт.ст. (Δ: -16,5±1,44 мм рт.ст.); среднего ДАД (ДАДср.) за сут. – с 86,0±1,27 до 77,3±0,85 мм рт.ст. (Δ: -8,7±1,12 мм рт.ст.); частоты сердечных сокращений (ЧСС) средней за сутки – с 75,9±1,83 до 77,7±1,54 уд/мин (Δ: -2,1±0,90 уд/мин).

Динамика показателей целевого АД по данным СМАД на фоне лечения ПФК. На фоне терапии через 24 нед. целевых цифр среднесуточного АД (≤ 125/80 мм рт.ст.) по данным СМАД и по САД, и по ДАД достигли 16 (51,6%) пациентов.

Динамика показателей функции эндотелия через 24 нед. лечения ПФК. Из 31 больного ДЭ обнаружена у 15 пациентов (48,4 %), из них 4 мужчин (26,7%) и 11 (73,3%) женщин, пациентов с АГ II ст. – 5 (33,3%), АГ III ст. – 10 (66,7%), больных < 60 лет – 4 (26,7 %), ≥ 60 лет – 11 (73,3%) человек.

На фоне 24 нед. КАГТ выявлено достоверное улучшение показателей ЭЗВД (таблица 1). Показатели ПРГ также значимо изменялись. Достоверные изменения ЭНЗВД отсутствовали (таблица 1).

Через 24 нед. терапии в группе ПФК ЭЗВД пришла в норму у 9 (60,0%) больных из 15 (рисунок 1). Из них 1 мужчина (11,1%) и 8 женщин (88,9%); пациентов < 60 лет – 2 (22,2%), ≥ 60 лет – 7 (77,8 %), больных АГ II ст. – 3 (33,3%), АГ III ст. – 6 (68,7%). Из 9 пациентов АД по данным среднесуточных показателей СМАД достигли целевых значений у 6 (66,7 %) и не достигли – у 3 (33,3%) пациентов.

ЭЗВД улучшилась, но не пришла к нормальным значениям, у 6 (40,0%) пациентов. Из них 3 (50,0%) мужчин, 3 (50,0%) женщины, < 60 лет – 2 (33,3%), ≥ 60 лет – 4 (66,7%), больных АГ II ст. – 2 (33,3%), АГ III ст. – 4 (66,7%). У 2 (33,3%) пациентов АД по данным среднесуточных показателей СМАД целе-

Таблица 2

Динамика ЭЗВД и РГ в зависимости от достижения целевых значений АД по данным СМАД при лечении ПФК

Δ%	n	Пациенты, достигшие целевого АД	n	Пациенты, не достигшие целевого АД
ЭЗВД	8	82,84±17*	7	80,7±16,87*
ПРГ	8	-28,09±3,07*	7	-24,13±5,07*

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

вые уровни АД достигнуты, у 4 (66,7%) – не достигнуты.

Через 24 нед. АГТ ПФК у больных, достигших целевых значений АД по данным СМАД, достоверно снизились показатели ПРГ и увеличилась ЭЗВД; у больных, не достигших целевых значений АД, достоверно снизились показатели ПРГ и увеличилась ЭЗВД (таблица 2).

Обсуждение

На фоне АГТ ПФК в течение 24 нед. отмечено достоверное улучшение показателей офисного измерения АД, как САД, так и ДАД (Δ САД: $-36,3 \pm 1,94$ мм рт.ст., Δ ДАД: $-24,4 \pm 2,54$ мм рт.ст.).

Антигипертензивная эффективность комбинации верапамил/трандолаприл доказана во многих исследованиях. Относительно недавно завершилось проспективное, рандомизированное исследование на параллельных группах INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study), в котором участвовали 22576 пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС) > 50 лет [12]. На фоне лечения в группе пациентов, получавших на 3 этапе исследования ПФК, уровни САД и ДАД достоверно снизились. Снижение САД через 24 мес. от начала наблюдения составило $18,7 \pm 22,2$ мм рт.ст.; ДАД – $10,0 \pm 12,4$ мм рт.ст.

На фоне терапии фиксированной комбинацией трандолаприл 2 мг/верапамил 180 мг на протяжении 24 нед. получено более выраженное снижение САД и ДАД – $36,3 \pm 1,94$ мм рт.ст. и $24,4 \pm 2,54$ мм рт.ст., соответственно; пациенты не отличались по полу, возрасту. Однако в настоящем исследовании пациенты сразу начинали терапию с фиксированной комбинации антагониста кальция (АК) и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) с увеличением дозы в 2 раза при необходимости. В исследовании INVEST только на 3 этапе пациенты получали 2 табл. ПФК, но была возможность добавлять препараты из других классов. Несмотря на это настоящее исследование, также как и INVEST, показало эффективное снижение САД и ДАД на фоне комбинированной терапии, включающей АК и ИАПФ.

В исследовании TEAM [13] сравнивали антигипертензивный эффект МАГТ трандолаприлом и КАГТ ПФК. В исследовании 163 пациента на протяжении 4 нед. получали МАГТ трандолаприлом 2 мг/сут., при недостижении целевых значений АД пациентов переводили на ПФК, который они получали следующие 4 нед. У пациентов, получавших 4 нед. ПФК, отмечено достоверное снижение офисного САД (Δ 19,5%) и ДАД (Δ 19,5%). Эти показатели ниже тех, которые были получены, однако, в данном исследовании пациенты принимали ПФК 4 нед., доза препарата не увеличивалась до 2 табл. в сут, что имело место у 32,3% пациентов в настоящей работе.

Эффективность ПФК изначально оценивали у 39 больных. Через 8 нед. лечения целевые цифры АД согласно “офисного” АД зарегистрированы у 31 (79,5%) больного, причем 1 табл. препарата получал 21 (67,7%) пациент и 2 табл. – 10 (32,3%) пациентов, АД не достигло целевого уровня у 8 (20,5%) пациентов из 39.

В исследовании INVEST [12] также оценивали процент достижения целевого АД на фоне терапии с применением ПФК. К концу периода наблюдения целевой уровень САД удалось достичь у 65% больных, ДАД контролировалось у 88,5%. Эти данные отличаются от тех, которые получены в этой работе, однако следует отметить, что в INVEST пациенты наблюдались 96 нед. и лишь на 3 этапе принимали 2 табл. ПФК; сохранялась возможность добавлять препараты других классов.

В исследовании EDICTA (Estudio en Diabetes de Control de Tensión Arterial) [14] сравнивали антигипертензивную активность препарата ПФК с МАГТ любыми препаратами у больных СД 2 типа (СД-2). В открытое, рандомизированное исследование были включены 775 больных СД-2 с АД > 140/90 мм рт.ст. У пациентов основной группы ($n=381$), получавших комбинацию трандолаприла (2 мг) и верапамила SR (180 мг) в течение 8 нед. ДАД снизилось на 5,6 мм по сравнению с 2,9 мм в контрольной группе. У 82% больных, получавших комбинированную терапию, ДАД достигло уровня < 90 мм рт.ст., что было достоверно больше, чем в группе больных, принимавших один препарат (74%). За 8 нед. ПФК снизил АД до целевых значений у 79,5% пациентов, однако при этом оценивались как САД, так и ДАД. Известно, добиться целевого значения САД сложнее, чем ДАД. В исследованиях NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) и HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) продемонстрировано, что частота достижения целевых значения САД в 1,5-3 раза меньше, чем ДАД независимо от пола и возраста больных [15,16].

Проведено исследование [17], целью которого было изучение влияния комбинированной терапии ПФК на АД и показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных гипертонической болезнью (ГБ) и нефрогенной формой АГ. В исследовании также определяли процент достижения целевого АД по данным офисного измерения. В него были включены 20 больных мягкой и умеренной АГ; 16 завершили исследование. У 9 диагностирована ГБ, у 7 – вторичная АГ на фоне хронического пиелонефрита. Исходно и через 8 нед. лечения помимо других исследований измерялось клиническое АД, проводилось СМАД. По данным “офисного” АД целевые уровни АД зарегистрировали у 62,5% пациентов. По данным авторов за 8 нед. ПФК

снизил АД до целевых значений у 79,5% пациентов, однако в настоящем исследовании принимали участие пациенты с АГ без патологии почек.

Известно влияние на ДЭ практически всех классов АГП [18-22]. Эффективность фиксированных комбинаций АГП в отношении ДЭ требует дальнейшего изучения. В исследовании проанализировано влияние на ДЭ одной фиксированной комбинации АГП.

На фоне 24 нед. терапии ПФК ЭЗВД увеличилась на $80,7 \pm 16,89\%$. Через 24 нед. ЭЗВД пришла в норму у 9 (60,0%) пациентов из 15, улучшилась, но не пришла к нормальным значениям, у 6 (40,0%). Исследований влияния изучаемого ПФК на ЭЗВД у больных АГ в доступной литературе не найдено.

В состав ПФК входят АК недигидропиридинового ряда верапамил и ИАПФ трандолаприл. В отношении этих препаратов в доступной литературе не найдено публикаций о влиянии на ДЭ. Однако можно предположить позитивное влияние такого ПФК на ЭЗВД за счет входящего в его состав ИАПФ трандолаприла. Существуют многочисленные клинические и экспериментальные данные о том, что применение этого класса препаратов улучшает эндотелиальную функцию и тормозит процессы атерогенеза [2,18,19,23-26].

Известно, что существуют два основных механизма влияния ИАПФ на эндотелиальную функцию. Во-первых, ИАПФ предотвращают расщепление брадикинина, являющегося одним из самых мощных стимуляторов выработки эндотелиоцитами NO — эндотелиального фактора гиперполяризации и, во-вторых, блокируют образование ангиотензина-II [1,2,29]. Важная роль брадикининового механизма действия ИАПФ была продемонстрирована в исследовании, проведенном в 1997г на 10 волонтерах [1,30]. Инфузия добровольцам ИАПФ квинаприла сопровождалась увеличением D лучевой артерии в ответ на ПРГ; сочетанное применение квинаприла с икатибантом (НОЕ 104) — блокатором B_2 -брадикининовых рецепторов — полностью нивелировало эту дилатирующую реакцию [1,30].

Были получены экспериментальные и клинические данные о том, что АК дигидропиридинового ряда длительного действия, такие как нифедипин GITS, амлодипин, фелодипин, пранидипин, лацидипин улучшают ЭЗВД за счет снижения разрушения NO [2,28,29,31]. Считают, что основным меха-

низмом увеличения NO на фоне применения АК служит их антиокислительное действие, увеличение активности супероксиддисмутазы, уменьшение разрушения NO [2,29]. АК препятствуют действию ангиотензина-II и эндотелина-1 на уровне гладкомышечных клеток [32].

Следует отметить, что через 24 нед. терапии ПФК ЭЗВД пришла в норму у 9 (60,0%) пациентов из 15, из них у 2/3 достигнуты целевые значения АД, у 1/3 не достигнуты. ЭЗВД улучшилась, но не пришла к нормальным значениям, у 6 (40,0%) пациентов, из них целевое АД было достигнуто у 1/3 больных, у 2/3 оно не достигнуто. Достоверные различия в степени снижения РГ и степени увеличения ЭЗВД между пациентами, достигшими и не достигшими целевых значений АД по данным СМАД, отсутствовали. Таким образом, отмечена связь между достижением целевых значений АД и коррекцией изменений функции эндотелия. Однако у больных, не достигших целевого АД, также отмечается достоверное улучшение функции эндотелия.

С одной стороны, эти результаты согласуются с рядом работ, авторы которых указывают на улучшение функции эндотелия при нормализации значений АД [3,6,27,28]. С другой стороны, отсутствовали указания на целенаправленное изучение динамики состояния эндотелия у больных АГ, у которых целевое АД не было достигнуто, в т.ч. по данным СМАД, несмотря на проведение лечения. Полученные результаты позволяют предположить, что снижение АД на фоне лечения, даже если не удастся достигнуть его целевого уровня по данным СМАД, приводит к улучшению эндотелиальной функции. При этом нельзя исключать и негемодинамические механизмы коррекции ДЭ на фоне терапии ПФК.

Положительное влияние ПФК на показатели функции эндотелия, по-видимому, реализуется главным образом, через трандолаприл, входящий в его состав. Однако нельзя исключить возможность положительного влияния верапамила на ДЭ.

Таким образом, у больных АГ II-III лечение фиксированной комбинацией (трандолаприл 2 мг/верапамил 120 мг) в дозе 1-2 табл. 1 раз в сут. обеспечивает эффективное снижение АД, высокий процент достижения целевых значений АД, в т.ч. по результатам СМАД, улучшает функцию эндотелия. Более широкое использование этой фиксированной комбинации в реальной практике в качестве терапии первой линии позволит повысить эффективность лечения АГ и, следовательно, снизить частоту ССО и смертность.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция). Москва 2001.
2. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. РМЖ 2002; 10(1), (145): 11-5.

3. Kaplan N-M. The endothelium as prognostic factor and therapeutic target: what criteria should we apply? *J-Cardiovasc-Pharmacol* 1998; 32(Suppl 3): S78-80.
4. Vogel RA. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review. *Clin Cardiol* 1997; 20(5): 426-32.
5. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Приложение №2 к ж "Кардиоваск тер профил" 2008; 7(6): 11-32.
6. Соболева Г.Н., Рогоза А.Н., Кобылянский А.Г. и др. Влияние антагониста кальция лацидипина на суточный профиль артериального давления и уровень NO у больных гипертонической болезнью. *Практик врач* 2000; 2(18): 50-2.
7. Яковлев В.М., Семенкин А.А., Юдин С.М. и др. Влияние терапии эналаприла малеатом на функцию сосудистого эндотелия и тромбоцитарно-эндотелиальные взаимосвязи у больных гипертонической болезнью. *Тер архив* 2000; 72(1): 40-4.
8. Maeso R, Rodrigo E, Munozgarcia R, et al. Chronic treatment with losartan ameliorates vascular dysfunction induced by aging in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1998; 16: 665-72.
9. Tzemos N, Lim P-O, MacDonald T-M. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation* 2001; 104(5): 511-4.
10. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Алиджанова Х.Г. и др. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией. *Тер архив* 1998; 4: 15-9.
11. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. *Кардиология* 1997; 7: 41-5.
12. Pepine CJ, Handberg-Thurmond E. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST). *JACC* 1998; 32: 1228-37.
13. Widimsky J, Dzurik R. The TEAM study of the effectiveness and tolerance of treatment of essential hypertension with a fixed combination of trandolapril and verapamil. *Vnitr Lek* 1998; 44(6): 326-31.
14. Ruilope LM, de la Sierra A, Moreno E, et al. Prospective comparison of therapeutic attitudes in hypertensive type 2 diabetic patients uncontrolled on monotherapy. A randomised trial: the EDICTA study. *J Hypert* 1999; 17: 1917-23.
15. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
16. US Department of Health and Human Services (DHHS); National Center for Health Statistics. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1991, NHANES III data filesy.
17. Чихладзе М., Самедова Х.Ф., Блинова Е.В. и др. Эффективность применения комбинации трандолаприла и верапамила SR у больных артериальной гипертонией. *Кардиоваск тер профил* 2007; 2: 8-12.
18. Яковлев В.М., Семенкин А.А., Юдин С.М. и др. Влияние терапии эналаприла малеатом на функцию сосудистого эндотелия и тромбоцитарно-эндотелиальные взаимосвязи у больных гипертонической болезнью. *Тер архив* 2000; 72(1): 40-4.
19. Alderman MH, Cohen H, Roque, et al. Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet* 1997; 349: 594-8.
20. Pauletto P, Scannapieco G, Pessina AC. Sympathetic drive and vascular damage in hyper tension and atherosclerosis. *Hypertension* 1991; 17 (Suppl III): III75-81.
21. Pepine CJ, Handberg E, Cooper-De Hoff R, et al. A calcium antagonist vs a non – calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. *JAMA* 2003; 290: 2805-16.
22. Tzemos N, Lim P-O, MacDonald T-M. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation* 2001; 104 (5): 511-4.
23. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности. *РМЖ* 2002; 10(1) (145): 11-5.
24. Метелица В.И. Гипертоническое сердце (гипертоническая болезнь сердца) и вторичная медикаментозная профилактика. *Тер архив* 1992; 64: 112-6.
25. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 1998; 16(4): 447-56.
26. The HOPE Study Investigators. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. *Can J Cardiol* 1996; 12: 127-37.
27. Соболева Г.Н., Иванова О.В., Карпов Ю.А. Состояние эндотелия при артериальной гипертонии и других факторах риска развития атеросклероза (обзор литературы). *Тер архив* 1997; 69(9): 80-3.
28. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония 2000. Ключевые аспекты диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики, клиники и лечения. Москва 2001.
29. Задионченко В.С., Погонченкова И.В., Нестеренко О.И. и др. Состояние эндотелия и оксид азота при сердечной недостаточности. *РКЖ* 2005; 80-7.
30. Horing B, Drexler H. Endothelial function and bradykinin in humans. *Drugs* 1997; 54(Suppl): 542-7.
31. Kiowski W, Lüscher TF, Linder L, Buhler FR. Endothelin-1-induced vasoconstriction in humans. Reversal by calcium channel blockade but not by nitrovasodilators or endothelium-derived relaxing factor. *Circulation* 1991; 83: 469-75.
32. Ruschitzka F, Corti R, Noll G, Luscher T-F. A rationale for treatment of endothelial dysfunction in hypertension. *J Hypertens* 1999; 17(Suppl 1): S25-35.

Поступила 22/09-2009

Тканевая миокардиальная доплерэхокардиография в оценке функционального состояния правого желудочка у больных легочной гипертензией различной этиологии

Ю.А. Андреева*, М.А. Саидова, Т.В. Мартынюк, В.П. Масенко, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ «РКНПК Росмедтехнологии». Москва, Россия

Tissue myocardial Doppler echocardiography in the assessment of right ventricular function among patients with pulmonary hypertension of various aetiology

Yu.A. Andreeva*, M.A. Saidova, T.V. Martynyuk, V.P. Masenko, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Цель. Изучить структурные и функциональные изменения миокарда правого желудочка (ПЖ) по результатам традиционной эхокардиографии (ЭхоКГ) в сопоставлении с показателями тканевой миокардиальной доплерографии (ТМД) и с уровнем натрийуретических пептидов (НУП) у больных легочной гипертензией (ЛГ) различной этиологии.

Материал и методы. В исследование включены 102 больных ЛГ: 29 пациентов с идиопатической ЛГ (ИЛГ), 15 – с ЛГ на фоне хронической тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), 18 с ЛГ, ассоциированной с системной склеродермией (СС), 13 с ЛГ на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); 15 с ЛГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца (ВПС), 12 с резидуальной ЛГ, а также контрольная группа – 21 здоровый доброволец. Проводили обычное ЭхоКГ и ТМД исследования. Определяли в плазме крови уровни мозгового и предсердного НУП.

Результаты. По данным традиционной ЭхоКГ наиболее выраженное ремоделирование сердца и ЛА выявили при ИЛГ, наименее выраженное при ХОБЛ. Уровни НУП соответствовали степени ремоделирования сердца у больных ЛГ. Минимальные показатели систолической функции ПЖ отмечены у больных ИЛГ, максимальные – ХОБЛ. Показатели ТМД свидетельствовали о нарушении диастолы ПЖ у всех больных ЛГ. Наибольшая степень диастолической дисфункции (ДД) ПЖ по данным ТМД была определена у больных ИЛГ. У больных ТЭЛА и СС по данным ТМД определялась выраженная ДД ПЖ при высоких уровнях НУП. ТМД позволила выявить ДД ПЖ у большего процента больных ЛГ (у всех пациентов), чем традиционная доплер-ЭхоКГ.

Заключение. ТМД имеет преимущества перед традиционной ЭхоКГ в диагностике ДД ПЖ, ассоциированной с повышенными уровнями НУП у больных ЛГ.

Ключевые слова: тканевая миокардиальная доплерэхокардиография, легочная гипертензия, ремоделирование, натрийуретические пептиды, диастолическая дисфункция.

Aim. To study right ventricular (RV) structure and function, assessed by standard echocardiography (EchoCG), tissue myocardial Doppler (TMD) EchoCG, and natriuretic peptide (NUP) levels, in patients with pulmonary hypertension (PH) of various aetiology.

Material and methods. The study included 102 PH patients: 29 with idiopathic PH (IPH), 15 – with PH and pulmonary thromboembolism (PTE), 18 – with PH and systemic scleroderma (SS), 13 – with PH and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 12 – with residual PH. The control group included 21 healthy volunteers. In all participants, standard EchoCG, TMD, measurement of brain and atrial NUP levels were performed.

Results. According to the standard EchoCG results, the maximal and minimal heart and pulmonary artery remodelling was observed, respectively, in IPH and COPD. NUP levels correlated with remodelling severity in PH patients. The extent of RV ejection fraction (EF) reduction correlated with the decrease in systolic velocity of

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: gurieva@fromru.com

Тел.: +7-916-693-97-21; 414-64-50

[Андреева Ю.А. (*контактное лицо) – аспирант отдела системных гипертензий, Саидова М.А. – рук. лаборатории УЗ методов диагностики, Мартынюк Т.В. – с.н.с. зав. отд. системных гипертензий, Масенко В.П. – рук. отд. клинической иммунологии, Чазова И.Е. – рук. отдела системных гипертензий].

tricuspid valve motion. Maximal and minimal systolic RV dysfunction was observed in patients with IPH and COPD, respectively. Although at standard EchoCG, there was no clear evidence of diastolic RV dysfunction, TMD revealed diastolic RB dysfunction in all PH patients. According to TMD results, diastolic RV dysfunction (RVDD) was maximal in IPH individuals. Additionally, TMD demonstrated substantial RVDD, combined with high NUP levels, in patients with PTE and SS. In contrast with standard EchoCG, TMD revealed RVDD in all PH patients.

Conclusion. TMD is more effective than standard EchoCG in diagnosing RVDD, associated with elevated NUP levels, in PH patients.

Key words: Tissue myocardial Doppler echocardiography, pulmonary hypertension, remodelling, natriuretic peptides, diastolic dysfunction.

Легочная гипертензия (ЛГ) – тяжелое заболевание, характеризующееся значительной структурно-функциональной перестройкой сердца и легочной артерии (ЛА) [1,2]. Эхокардиография (ЭхоКГ) – высокоинформативный метод оценки анатомических особенностей, функции сердца и ЛА у больных ЛГ, отражающий ремоделирование правых отделов сердца и снижение функции миокарда правого желудочка (ПЖ) [1,3]. Однако использование традиционной ЭхоКГ не всегда позволяет оценить ранние нарушения диастолической функции ПЖ при ЛГ. В ряде случаев тяжесть состояния больного, значимая трикуспидальная регургитация и сопутствующая легочная патология крайне затрудняют точную оценку степени (ст) выраженности этих нарушений [3,4].

Внедрение новой технологии при ультразвуковом исследовании сердца – тканевой миокардиальной доплер-ЭхоКГ (ТМД) позволяет по-новому оценить степень нарушения систолической и диастолической функций сердца при ЛГ, особенно при различных ее формах. ТМД позволяет исследовать параметры сокращения и наполнения желудочков сердца независимо от качества визуализации, влияния пред- и постнагрузки, а также клапанной недостаточности. Этот метод исследования позволяет использовать новый подход к оценке диастолической функции миокарда желудочков. Доказано, что уменьшение параметра ТМД соотношения максимальных скоростей движения кольца митрального клапана (мк) в фазы раннего и позднего диастолического наполнения, измеренных в латеральной части кольца (E_m/A_m) у здоровых людей наступает раньше (в возрасте 40–49 лет), чем снижение соотношения максимальных скоростей в фазы раннего и позднего диастолического наполнения (E/A) по данным традиционной ЭхоКГ (в возрасте 60–69 лет) [5]. В качестве объяснения можно предположить, что процесс активного расслабления продольных волокон миокарда желудочков нарушается еще до развития глобальной диастолической дисфункции (ДД). Поэтому выявление этих изменений при помощи ТМД может способствовать ранней диагностике ДД желудочков при нарушении процесса их активного расслабления (вследствие гипертрофии миокарда и других причин). ТМД

позволяет дифференцировать ДД II типа (псевдонормализацию) от нормальной функции желудочков сердца. При исследовании функции левого желудочка (ЛЖ) наиболее информативным параметром ТМД считается максимальная скорость движения кольца МК в раннюю диастолу, измеренная в латеральной части кольца (E_m мк). Многочисленные исследования свидетельствуют, что при ДД ЛЖ I типа (“замедленное расслабление”) E_m мк < 8 см/с, в то время как при II типе (“псевдонормализации”) E_m мк < 7 см/с и E_m / A_m мк ≤ 1 [6,7]. Данный показатель для ПЖ в настоящее время остается малоизученным. Критерии дифференциальной диагностики различных типов ДД ПЖ пока не исследованы, диагностика псевдонормализации ПЖ затруднена. В этой связи представляется особенно актуальным изучение возможностей ТМД в оценке диастолической функции ПЖ.

Для оценки выраженности ДД и степени повышения конечно-диастолического давления (КДД) в ЛЖ используется показатель E/E_m мк, где E – максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ, измеренная при помощи доплер-ЭхоКГ (ДЭхоКГ). Установлено, что соотношение E/E_m мк > 15 свидетельствует о повышении КДД ЛЖ > 12 мм рт. ст., что является предвестником сердечно-сосудистых осложнений (ССО). E/E_m мк < 8 считается признаком нормального КДД ЛЖ, а при E/E_m мк 8–15 необходимы дополнительные данные [3,6]. Работ, посвященных исследованию этого параметра для ПЖ, в настоящее время крайне мало. По данным последних исследований ПЖ, подобное соотношение E/E_m трехстворчатого клапана (тк), где E_m тк – скорость движения кольца ТК со стороны латеральной стенки ПЖ, можно считать индикатором ДД ПЖ и предиктором таких ССО, как сердечная недостаточность (СН) и летальный исход [8].

Согласно современным теориям патогенеза ЛГ, в основе заболевания лежит дисфункция эндотелия легочных сосудов, которая приводит к нарушению баланса между вазоконстриктивными и вазодилатирующими субстанциями и развитию вазоконстрикции. Известно, что в поддержании сосудистого тонуса важную роль играют предсердный и мозговой натрийуретические пептиды (ПНП и МНП), кото-

рые, связываясь со специфическими рецепторами, вызывают натрийурез, диурез, вазодилатацию, подавляют продукцию ренина, ангиотензина II, альдостерона, оказывают антипролиферативные и антифибротические эффекты, цитопротективное действие, торможение гипертрофии кардиомиоцитов. Основным стимулом для синтеза и секреции пептидов служит повышенное миокардиальное напряжение [9]. Не вызывает сомнений возможность использования натрийуретических пептидов (НУП) в качестве биохимических маркеров СН ЛЖ [10,11]. Однако зависимость состояния правых отделов сердца от уровня НУП у больных ЛГ различной этиологии требует уточнения.

Целью настоящего исследования явилось изучение структурных и функциональных изменений миокарда ПЖ по данным традиционной ЭхоКГ в сопоставлении с показателями ТМД и с уровнем НУП у больных ЛГ различной этиологии.

Материал и методы

В исследование были включены 102 больных ЛГ. Из них: 29 пациентов с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ), 20 женщин и 9 мужчин, возраст 18-55 лет; 15 пациентов с ЛГ на фоне хронической тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), 10 женщин и 5 мужчин, возраст 39-68 лет; 18 пациентов с ЛГ, ассоциированной с системной склеродермией (СС), 17 женщин и 1 мужчина, возраст 23-70 лет; 13 пациентов с ЛГ на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), 4 женщины и 9 мужчин, возраст 51-78 лет; 15 пациентов с ЛГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца (ВПС), из них 8 – с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП), 4 – с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП), 2 – с открытым артериальным протоком (ОАП) и 1 пациент с полной формой открытого атриовентрикулярного канала, 12 женщин и 3 мужчины, возраст 22-69 лет; 12 пациентов с резидуальной легочной гипертензией (РЛГ) спустя 6-9 лет после коррекции ДМПП (n=10) либо ДМЖП (n=2), 10 женщин и 2 мужчины, возраст 42-68 лет. Функциональный класс (ФК) в группах больных ЛГ был сопоставим, II-III (ВОЗ), лишь у пациентов с РЛГ он был достоверно меньше показателей других групп, I-II (ВОЗ) (p<0,01). Признаков недостаточности кровообращения по большому кругу у пациентов, включенных в исследование, не отмечалось. Контрольная группа (ГК) состояла из 21 здорового добровольца, 11 женщин и 10 мужчин, возраст 18-70 лет.

Все больные получали стандартную терапию блокаторами Са-каналов (АК) в комбинации с β-адреноблокаторами (β-АБ). Для оценки толерантности к нагрузкам всем больным проводился тест 6-минутной ходьбы (Т6мх) с определением индекса по Боргу, оценивали ФК (ВОЗ).

ЭхоКГ выполняли на ультразвуковой системе экспертного класса Vivid 7 (GE Medical Systems, США), оснащенной специальным пакетом программ для записи и обработки изображений в режиме цветовой ТМД (Echopac, GE). Определяли: размер левого предсердия (ЛП), конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ, переднезадний размер (ПЗР) ПЖ, толщина передней стенки (ТПС) ПЖ, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), диаметр ЛА и ее ветвей. В апикальной четырехкамерной проекции

определяли конечно-систолический объем (КСО) предсердий, конечно-диастолический объем (КДО) и КСО желудочков, фракцию выброса (ФВ) желудочков по методу Симпсона [3,12]. Несмотря на то, что оценка ФВ ПЖ не совсем корректна в режиме четырехкамерного сечения в связи с его сложной архитектурой и треугольной, а не цилиндрической формой, у больных ЛГ правые отделы сердца, как правило, значительно расширены, что позволяет условно применить формулу Симпсона для расчета ФВ ПЖ.

Диастолическую функцию желудочков определяли по трансстрикуспидальному и трансмитральному потокам в апикальной четырехкамерной позиции, применяя импульсно-волновой доплеровский режим. Измеряли максимальные скорости раннего (Е) и позднего наполнения (А), их отношение (Е/А), рассчитывали время изоволюмического расслабления (IVRT) ЛЖ и время замедления раннего диастолического наполнения (DT) желудочков. За нарушение диастолической функции 1 типа (“замедленного расслабления”) принимали отношение $E/A < 1$, $DT > 220$ мс, а для ЛЖ учитывался показатель $IVRT > 100$ мс. За нарушение диастолической функции 3 типа (“рестриктивного”) принимали $E/A > 2$, $DT < 150$ мс, для ЛЖ $IVRT < 60$ мс [3,12]. Систолическое давление в ЛА (СДЛА) рассчитывали с учетом степени коллабирования нижней полой вены (НПВ) на вдохе. Дилатация НПВ $> 1,7$ см при нормальном респираторном коллапсе $> 50\%$ предполагала среднее увеличение давления в ПП (6-10 мм рт. ст.). Если респираторный коллапс был $< 50\%$, давление в ПП составляло 10-15 мм рт.ст. Дилатация НПВ без коллапса на вдохе предполагала значительное увеличение давления в ПП > 15 мм рт.ст. [12].

Наряду с традиционными методами оценки систолической и диастолической функций желудочков в работе был использован метод цветовой ТМД в режиме off-line с последующей количественной обработкой скоростных и временных параметров движения стенок (Tissue Velocity Imaging, TVI). Исследование выполняли из апикального доступа в четырехкамерном сечении, используя для анализа 2-3 сердечных цикла. Контрольный объем при этом устанавливали в центре сегмента так, чтобы угол между направлением ультразвукового луча и движением исследуемой стенки составлял не более 20° .

По данным ТМД (TVI) определяли глобальную продольную функцию миокарда, для ее оценки контрольный объем устанавливали на фиброзные кольца мк и тк со стороны боковых стенок желудочков в четырехкамерном сечении. При этом вычисляли показатели глобальной диастолической функции желудочков: амплитуду систолической волны S_m , амплитуды диастолических волн E_m , A_m и их соотношение E_m/A_m от колец мк и тк со стороны латеральных стенок ЛЖ и ПЖ. Для определения повышения КДД в желудочках рассчитывали индекс E/E_m , где E – пик раннего диастолического наполнения трансмитрального (трансстрикуспидального) потока по данным ДЭхоКГ [3]. По результатам TVI за нарушение диастолической функции желудочков принимали отношение $E_m/A_m < 1$ [3,6,13]. Такие критерии ДД ПЖ, как величина E_m тк и E/E_m тк, на настоящий момент не установлены. При использовании TVI для ЛЖ и ПЖ рассчитывались временные параметры: время изоволюмического расслабления $IVRT_m$ и Te_{im} -индекс, равный отношению суммарного времени изоволюмического сокращения и расслабления к времени выброса (длительности пика S_m).

Таблица 1

Сопоставление параметров ЭхоКГ с уровнем НУП у больных ЛГ различной этиологии

Параметры	ИЛГ (n=29) M±m	ТЭЛА (n=15) M±m	СС (n=18) M±m	ХОБЛ (n=13) M±m	ВПС (n=15) M±m	РЛГ (n=12) M±m	ГК (n=21) M±m
КСО ПП, мл	79,4±7,2*	77,1±5,9*	56,6±7,0^\$*	50,3±6,5^\$*	64,6±6,4*	72,4±7,3*	36,5±3,1
КСО ЛП, мл	29,5±2,1*	53,8±12,3	39,5±3,7^*	41,5±6,1^	41,2±6,5	60,7±7,1^&#	49,0±2,8
КДО ПЖ, мл	88,2±8,6*	80,4±9,7*	54,0±5,4^\$*	63,5±9,9*	79,9±9,1&*	70,2±8,1*	34,5±3,7
КДО ЛЖ, мл	45,7±5,7*	61,5±7,9*	60,5±6,7^*	67,5±6,5^*	52,5±7,6*	88,5±10,3^&#	103,3±5,1
ФВ ПЖ, %	35,2±2,1*	42,1±3,8*	52,9±2,5^\$*	55,8±2,4^\$*	49,0±3,5^*	52,1±2,8^\$*	64,3±1,2
ФВ ЛЖ, %	69,0±1,6*	66,3±2,1	66,5±1,7*	67,6±2,5	67,3±1,7*	66,0±2,2	62,8±1,3
СДЛА, мм рт.ст.	92,9±5,6*	61,6±7,4^*	55,7±6,7^*	53,6±6,5^*	75,9±9,7*	45,2±5,9^**	20,6±2,3
NT-проМНП, пг/мл	1389,5±301,8*	1578,7±565,4*	931,6±398,0*	715,2±287,5*	784,0±282,8*\$	577,1±292,0*	до 334,0
NT-проПНП, нмоль/мл	4,6±0,6*	4,4±1,0*	3,5±0,6*	2,9±0,8*	2,4±0,5^	2,0±0,3^	до 2,0

Примечание: *p<0,05 по сравнению с ГК; ^p<0,05 по сравнению с ИЛГ; &p<0,05 по сравнению с СС; /p<0,05 по сравнению с ХОБЛ; #p<0,05 по сравнению с ВПС; \$p<0,05 по сравнению с ТЭЛА.

Для исследования содержания в крови пациентов с ЛГ N-терминальных участков предшественников НУП: NT-проМНП и NT-проПНП, образцы венозной крови больных помещали в пробирки с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА). После центрифугирования полученную плазму немедленно замораживали и хранили при температуре -70°C до выполнения анализов в течение 2-6 мес. Уровень NT-проМНП определяли электрохемилюминисцентным методом на анализаторе "Elecsys 2010, Roche" с помощью наборов "proBNP II, Roche" (Германия), уровень NT-проПНП – иммуноферментным методом с помощью наборов "proANP VI-20892, Biomedica" (Австрия). Верхняя граница нормы для NT-проМНП – 334 пг/мл, а для NT-проПНП – 2,0 нмоль/мл.

При статистической обработке результатов использовались программы Statistica v.6.0, StatSoft, Inc. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего. Для оценки различий между независимыми выборками в небольших по численности группах больных применяли непарный непараметрический метод Манна-Уитни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Сравнение количества больных с ДД ПЖ, выявленной при помощи ТМД и ДЭхоКГ, проводилось по методу Фишера. Для определения взаимосвязи между отдельными показателями вычислялся ранговый коэффициент корреляции Спирмана.

Результаты

По данным ЭхоКГ во всех изучаемых группах больных ЛГ отмечалась дилатация правых отделов сердца, расширение ствола ЛА и ее ветвей (таблица 1). Наиболее выраженное нарушение процессов ремоделирования отмечено в группах больных ИЛГ, ТЭЛА и ВПС, что выражалось в увеличении правых отделов сердца при уменьшении левых и снижении систолической функции ПЖ, соответственно, наибольшему уровню СДЛА. Наименее выраженное увеличение правых отделов сердца обнаружено в группах больных с СС и ХОБЛ, также характеризующихся наименьшей степенью систолической дисфункции ПЖ.

Результаты исследования уровня НУП у больных ЛГ во всех группах выявили достоверное повы-

шение уровней NT-проМНП и NT-проПНП (таблица 1) (нормальные значения приняты согласно данным фирмы-изготовителя набора). Наиболее высокие показатели НУП обнаружены у больных с ТЭЛА и ИЛГ, минимальные – у больных с ВПС и РЛГ. Обращает на себя внимание тот факт, что уровень НУП соответствовал степени ремоделирования сердца у больных ЛГ. Наибольшие объемы правых отделов сердца при минимальных значениях КДО ЛЖ и ФВ ПЖ отмечены именно у больных с ИЛГ и ТЭЛА.

По результатам проведенного исследования ФВ ПЖ была снижена у всех больных ЛГ по сравнению с ГК, однако в наибольшей степени у больных ИЛГ (35,2±2,1%). Также и по результатам ТМД в данной группе больных определялось минимальное значение S_m тк (7,4±0,3 см/с). Степень снижения ФВ ПЖ у больных ЛГ различной этиологии соответствовала степени снижения показателя S_m тк (таблица 2). Наибольший показатель S_m тк определен у больных ХОБЛ (10,2±0,7 см/с), соответственно, максимальному значению ФВ ПЖ в данной группе больных (55,8±2,4%).

При оценке систолической функции миокарда ЛЖ по данным традиционной ЭхоКГ показатели ФВ ЛЖ во всех группах больных ЛГ были удовлетворительными и между группами достоверно не различались. Параметры ТМД S_m мк у таких больных, за исключением пациентов с СС и ХОБЛ, также соответствовали показателям в ГК.

При оценке диастолической функции ПЖ по данным доплеровского исследования транскуспидального потока значения E/A у всех больных ЛГ были достоверно меньше, чем в ГК, однако не соответствовали патологическим значениям ни в одной группе (таблица 3). DT на тк несколько превышало 220 мс у больных ИЛГ, СС и ХОБЛ, однако этот показатель достоверно между группами не различался.

Несмотря на отсутствие четких данных, свидетельствующих в пользу нарушения диастолической

Таблица 2

Сопоставление показателей систолической функции ПЖ и ЛЖ по данным традиционной ЭхоКГ и ТМД у больных ЛГ различной этиологии

		ИЛГ (n=29) M±m	ТЭЛА (n=15) M±m	СС (n=18) M±m	ХОБЛ (n=13) M±m	ВПС (n=15) M±m	РЛГ (n=12) M±m	ГК (n=21) M±m
ПЖ	ФВ, %	35,2±2,1*	42,1±3,8*	52,9±2,5^\$*	55,8±2,4^\$*	49,0±3,5^*	52,1±2,8^\$*	64,3±1,2
	Sm тк, см/с	7,4±0,3*	8,1±0,6	9,5±0,6^	10,2±0,7^\$	7,8±0,7&/	7,5±0,9&/*	9,1±0,5
ЛЖ	ФВ, %	69,0±1,6*	66,3±2,1	66,5±1,7*	67,6±2,5	67,3±1,7*	66,0±2,2	62,8±1,3
	Sm мк, см/с	6,6±0,3	6,6±0,6	5,9±0,3*	5,7±0,5*	6,3±0,8	7,3±0,6/	7,0±0,3

Примечание: *p<0,05 по сравнению с ГК; ^p<0,05 по сравнению с ИЛГ; \$p<0,05 по сравнению с ТЭЛА; &p<0,05 по сравнению с СС; / p<0,05 по сравнению с ХОБЛ.

функции ПЖ по результатам традиционной ЭхоКГ, показатели ТМД свидетельствовали о нарушении диастолы ПЖ у всех больных ЛГ. Такие параметры ТМД, как Em тк и Em/Am тк, были достоверно ниже у всех больных ЛГ по сравнению с ГК. Соотношения Em/Am тк также во всех группах, за исключением больных с РЛГ, были в среднем < 1. Минимальные показатели Em тк выявлены у больных ИЛГ (5,7±0,5 см/с), чему соответствовали максимальные значения IVRTm тк (110,7±7,9 мс), и также повышенные уровни DT по данным импульсно-волнового доплера. При этом максимальные значения Em/Am тк, как и наибольшие показатели E/A на тк, определены в группе больных РЛГ (1,2±0,3).

Что касается ЛЖ, соотношения E/A трансмитрального потока определялись достоверно меньше, чем в ГК, у больных ТЭЛА (p<0,05), ИЛГ, СС и ХОБЛ (p<0,001), но были < 1 только у больных ИЛГ, СС и ХОБЛ. Увеличение DT на мк определялось у больных ИЛГ, ТЭЛА и ХОБЛ, однако достоверно этот показатель превышал контрольные значения

только у больных ХОБЛ (237,32±19,15) (p<0,05). Увеличение IVRT со стороны ЛЖ достоверно выше контрольных показателей также было обнаружено только у больных ХОБЛ (111,50±5,02 мс) (p<0,05).

У всех больных, за исключением пациентов с ИЛГ, показатель Em мк был достоверно ниже, чем в ГК. Соотношение Em/Am мк также было достоверно меньше контрольных значений у всех больных ЛГ, однако только у больных ХОБЛ данный показатель не превышал 1. Минимальное значение Em мк обнаружено у больных ХОБЛ (5,9±0,4 см/с), также как и наименьшая величина Em/Am мк (0,9±0,1) и минимальный показатель E/A мк (0,9±0,1). Максимальное значение Em мк определялось у больных ИЛГ (8,8±0,6 см/с) так же, как и наибольшая величина Em/Am мк (1,5±0,2). Максимальный показатель E/A мк обнаружен в группе больных РЛГ (1,4±0,1). Обращает на себя внимание соответствие величины IVRT по данным традиционного доплера показателю IVRTm мк по данным ТМД, максимальных у больных ИЛГ и минимальных у больных ХОБЛ.

Таблица 3

Сопоставление показателей диастолической функции ПЖ и ЛЖ по данным традиционной ЭхоКГ и ТМД у больных ЛГ различной этиологии

		ИЛГ (n=29) M±m	ТЭЛА (n=15) M±m	СС (n=18) M±m	ХОБЛ (n=13) M±m	ВПС (n=15) M±m	РЛГ (n=12) M±m	ГК (n=21) M±m
ПЖ	E/A тк	1,2±0,1*	1,1±0,1*	1,0±0,1*	1,1±0,1*	1,3±0,2&*	1,4±0,1&/*	1,8±0,1
	DT тк, мс	230,2±30,3	201,0±23,1	228,4±25,1	226,7±26,8	210,7±29,3	214,6±21,3	208,4±4,5
	Em/Am тк	0,7±0,1*	0,7±0,1*	0,8±0,1*	0,6±0,04&*	0,7±0,1*	1,2±0,3^\$&/#	1,4±0,1
	Em тк, см/с	5,7±0,5*	6,4±0,7*	7,1±0,7^*	7,2±0,3*	7,0±0,5*	7,1±0,7*	9,4±0,5
	IVRTm тк, мс	110,7±7,9*	91,3±10,3	85,0±8,0	70,0±6,3^	92,9±12,9	80,0±12,7	67,4±7,4
	E/Em тк	15,3±3,7*	15,8±7,9	14,4±7,3^	7,8±0,6	10,2±1,4&	9,6±1,2	7,5±0,7
ЛЖ	E/A мк	1,0±0,1*	1,2±0,1*	0,9±0,1*	0,9±0,1*	1,3±0,1	1,4±0,1^&/	1,5±0,1
	DTмк, мс	227,6±26,5	232,9±22,8	220,9±18,7	237,3±19,2*	218,9±28,6	212,7±19,9	211,3±4,2
	IVRT мс	131,9±13,5	106,5±8,7	106,3±4,0	111,3±10,1*	101,5±5,0	104,9±2,4	96,8±3,2
	Em/Am мк	1,5±0,2*	1,1±0,2*	1,1±0,1*	0,9±0,1^*	1,4±0,2*	1,3±0,2*	1,9±0,2
	Em мк, см/с	8,8±0,6	6,3±0,8^*	7,0±0,6^*	5,9±0,4^*	7,3±0,7*	8,6±0,8/*	10,3±0,6
	IVRTm мк, мс	105,2±6,8*	85,3±13,0*	84,4±8,8^*	66,4±8,3^	85,7±8,0*	84,0±34,0^	53,8±3,2*
	E/Em мк	7,5±0,7	13,7±1,9*^	11,0±1,4*^	13,0±1,4*^	10,6±1,0*^	11,1±1,4^	8,3±0,9

Примечание: *p<0,05 по сравнению с ГК; ^p<0,05 по сравнению с ИЛГ; \$p<0,05 по сравнению с ТЭЛА; &p<0,05 по сравнению с СС; / p<0,05 по сравнению с ХОБЛ; #p<0,05 по сравнению с ВПС; ^p<0,05 по сравнению с ПЖ.

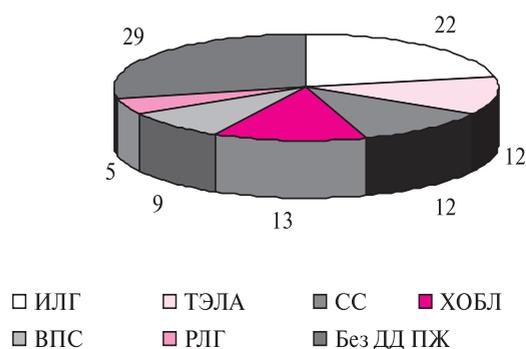


Рис. 1 Распространенность ДД ПЖ у больных ЛГ различной этиологии по данным традиционной ЭхоКГ.

Уровень НУП соответствовал выраженности нарушения диастолической функции ПЖ, в частности величине Em тк у больных ЛГ. У больных ТЭЛА и СС, имеющих средние нарушения систолической функции ПЖ, по данным ТМД определялась выраженная ДД ПЖ при высоких уровнях НУП.

При расчете показателя E/Em тк по аналогии с параметром E/Em мк, маркером повышения КДД в ЛЖ, обращало на себя внимание соответствие этого показателя уровню НУП. Максимальные соотношения E/Em тк определены у больных ТЭЛА ($15,8 \pm 7,9$) и ИЛГ ($15,3 \pm 3,7$). При анализе показателей E/Em мк минимальное значение имело место в группе больных ИЛГ ($7,5 \pm 0,7$), которое было достоверно меньше показателей других групп больных и соответствовало ГК. Данный результат закономерен в связи с нормальными значениями КДД в ЛП, легочных венах (ЛВ) и давления заклинивания ЛА (ДЗЛА) у больных ИЛГ.

При индивидуальном анализе данных традиционного доплера транстрикуспидального потока у больных ЛГ нарушение диастолической функции ПЖ было обнаружено у 16 (55,2%) пациентов с ИЛГ, у 5 (33,3%) – с ТЭЛА, у 8 (44,4%) – с СС, у 4

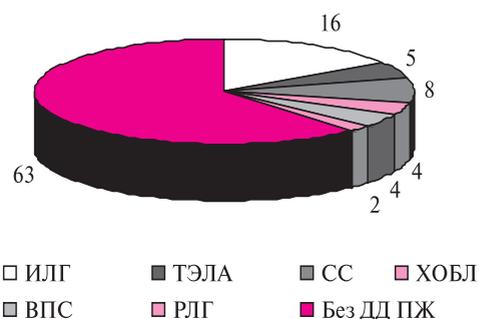


Рис. 2 Распространенность ДД ПЖ у больных ЛГ различной этиологии по данным ТМД.

(27,3%) – с ХОБЛ, у 4 (26,7%) – с ВПС и у 2 (16,7%) больных с РЛГ (рисунок 1). На основе результатов ТМД ДД была диагностирована у большего количества больных: у 22 (75,9%) больных ИЛГ, у 12 (80%) – ТЭЛА ($p < 0,05$), у 12 (66,7%) – СС, у 13 (100%) – ХОБЛ ($p < 0,001$), у 9 (60%) – ВПС и у 5 (41,7%) больных РЛГ (рисунок 2). Обращает на себя внимание существенно большее число больных с ДД ПЖ, диагностированной по данным ТМД. Это позволило определить ДД ПЖ у 4 (13,8%) больных ИЛГ, у 7 (46,7%) – с ТЭЛА, у 4 (22,2%) – СС, у 9 (69,2%) – ХОБЛ, у 5 (33,3%) – ВПС и у 3 (25%) – РЛГ, дополнительно к выявленной ДД ПЖ при помощи традиционного доплера.

Для иллюстрации чувствительности параметров ТМД в определении нарушений диастолы ПЖ приведен следующий клинический пример.

Пациентка К., 1966г рождения находилась на обследовании в ИКК им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий в декабре 2007г с диагнозом: Состояние после повторных ТЭЛА. Легочная гипертензия. Легочное сердце: относительная недостаточность трикуспидального клапана I ст. Посттромбофлебитическая болезнь глубоких вен нижних конечностей. Хронический тромбофлебит малой подкожной вены левой нижней конечности.

Из анамнеза известно, что больная чувствовала себя удовлетворительно до 2002г, когда стала отмечать боли в икроножных мышцах при ходьбе, а с января 2003г появилась одышка при физической нагрузке. Летом 2003г при ЭхоКГ по месту жительства выявлены легочная гипертензия, расширение правых отделов сердца и ствола легочной артерии. При рентгенографии легких визуализировались тромбы в левой и правой легочных артериях, пневмония в верхней доле слева, а при сцинтиграфии легких картина соответствовала массивной ТЭЛА.

При обследовании по данным ЭхоКГ обнаружено утолщение ПС ПЖ до 0,6 см (нормальные показатели до 0,5 см), увеличение ПП, ПЗР ПЖ до 3,6 см (норма до 3,0 см) при нормальных параметрах левых отделов сердца (рисунок 3). Выявлено расширение ствола ЛА до 2,9

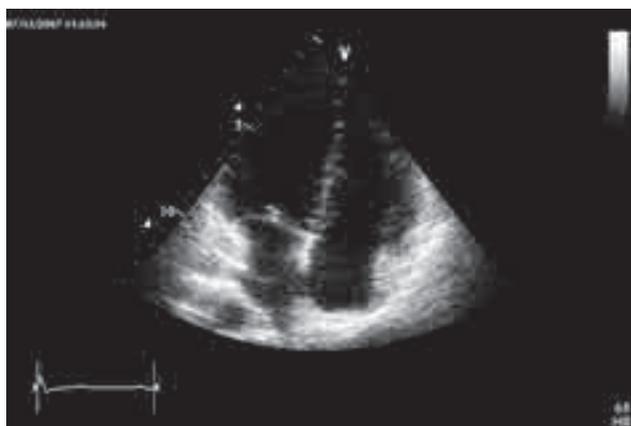


Рис. 3 ЭхоКГ больной К. с ЛГ, 4-х камерная проекция. Дилатация ПЖ и ПП.

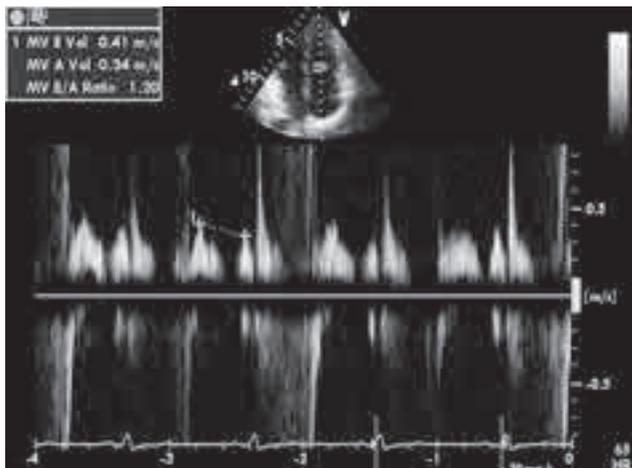


Рис. 4 Измерение показателей трансструкуспидального доплеровского спектра у больной К. с ЛГ.

см (нормальные значения до 2,2 см). ФВ ЛЖ приблизительно составила 70%, ФВ ПЖ — 40%. При ДЭхоКГ выявлена недостаточность трикуспидального клапана I-II ст., СДЛА составило ~ 80 мм рт.ст.

По данным доплеровского исследования трансструкуспидального потока отношение E/A составило 1,2 (при нормальных показателях 1,0-1,5), DT=215 мс (нормальные значения 160-220 мс), признаков нарушения диастолической функции ПЖ не обнаружено (рисунок 4).

Было проведено исследование с использованием ТМД. Выявлено: показатель $E_{тк} = 3,9$ см/с (нормальные значения > 8 см/с), соотношение $E_{тк}/A_{тк} = 0,4$ (нормальные показатели ≥ 1) (рисунок 5). Определено повышение параметра $E/E_{тк}$ до 10,3. В плазме крови больной обнаружено повышение уровней NT-проМНП до 1676 пг/мл (при нормальных значениях < 334 пг/мл) и NT-проПНП до 8,6 нмоль/мл (нормальные значения < 2 нмоль/мл).

Таким образом, у больной К. ЛГ, ассоциированной с ТЭЛА, при нормальных диастолических показателях по данным ДЭхоКГ выявлена выраженная диастолическая дисфункция ПЖ при помощи ТМД. Признаки повышения КДД в ПЖ определены также по данным комбинированного показателя $E/E_{тк}$, что подтверждалось повышенными уровнями НУП в плазме крови больной.

Обсуждение

ЛГ — тяжелое заболевание, которое характеризуется прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, развитием правожелудочковой СН и преждевременной гибелью пациентов. ЭхоКГ является основным методом оценки выраженности ремоделирования сердца и ЛА, нарушения функции ПЖ у больных ЛГ [1,3]. Зависимость показателей ДЭхоКГ от внутрисердечной гемодинамики часто затрудняет правильную интерпретацию результатов [14,15]. Показатели ТМД являются более чувствительными индикаторами сократительной активности миокарда, чем данные традиционной ЭхоКГ [16,17]. Известно, что наиболее ранние

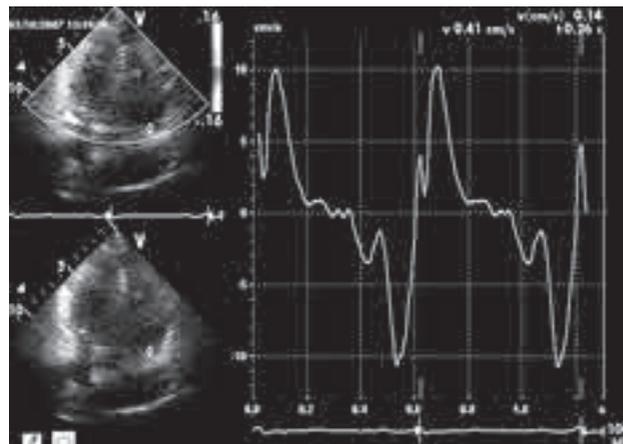


Рис. 5 Измерение скоростей движения трикуспидального клапана со стороны боковой стенки ПЖ по данным ТМД у больной К. с ЛГ.

изменения в сердце происходят именно в диастолу [3,6,18]. Процесс активного расслабления продольных волокон миокарда нарушается еще до развития глобальной ДД. Следовательно, ТМД может стать ключевым методом в ранней диагностике ДД ПЖ у больных ЛГ.

В настоящей работе наибольшая степень ремоделирования сердца в виде максимального увеличения объемов правых отделов сердца при минимальных ФВ ПЖ и КДО ЛЖ зафиксирована у больных ИЛГ, ТЭЛА и ВПС, а максимальные уровни НУП определены у больных ИЛГ и ТЭЛА. Наибольшая степень ЛГ обнаружена у больных ИЛГ и ВПС, где СДЛА составило в среднем $92,9 \pm 5,6$ и $75,9 \pm 9,7$ мм рт.ст., соответственно. У больных ТЭЛА СДЛА было менее высоким ($61,6 \pm 7,4$ мм рт.ст.), однако диастолическая функция ПЖ именно у больных ТЭЛА была значительно нарушена и сопоставима с группой больных ИЛГ. В проводимых ранее работах, так же как и в настоящей, уровень НУП при ТЭЛА определялся выше, чем при ВПС [19]. Вероятно, НУП являются ранними предикторами нарушения функционального состояния правых отделов сердца. Наименее выраженное увеличение правых отделов сердца обнаружено у больных СС и ХОБЛ, чему также сопутствовала наименьшая степень систолической дисфункции ПЖ и минимальный уровень НУП.

При анализе глобальной систолической скорости движения свободной стенки ПЖ обращали на себя внимание достоверно более низкие показатели $S_{тк}$ у больных ИЛГ и РЛГ ($7,4 \pm 0,3$ и $7,5 \pm 0,9$ см/с) по сравнению с аналогичными параметрами в ГК ($p < 0,01$). Согласно данным международных исследований, у больных ЛГ систолические скорости кольца тк со стороны свободной стенки ПЖ значительно ниже, чем у здоровых добровольцев соответствующего возраста [20,21]. При исследовании группы пациентов с СН было обнаружено, что систолическая ско-

рость кольца тк < 11,5 см/с являлась предиктором снижения ФВ ПЖ < 45% с чувствительностью 90% и специфичностью 85% [17].

При исследовании диастолической функции ЛЖ методом ТМД наиболее информативным параметром считается максимальная скорость раннего диастолического наполнения E_m мк [5-7]. Однако данный критерий для ПЖ в настоящее время остается малоизученным в связи с его сложной архитектурой.

По результатам представленного исследования движения фиброзных колец клапанов сердца в диастолу, средние значения пиков раннего диастолического наполнения желудочков были достоверно ниже показателей ГК у всех больных ЛГ, за исключением больных ИЛГ, где различие между E_m мк и аналогичным показателем в ГК оказалось недостоверным. Средние значения E_m/Am тк и мк также были достоверно меньше показателей в ГК у всех, кроме больных РЛГ, где показатель E_m/Am тк достоверно от контрольного значения не отличался.

Проведенные ранее работы по исследованию возможностей ТМД подтвердили снижение диастолической функции ПЖ у больных ЛГ в виде достоверного уменьшения значений E_m тк, также как и E_m/Am тк, по сравнению с результатами ГК [5,18]. У больных АГ также соотношение E_m/Am мк было существенно ниже, чем в ГК с нормальным АД [22].

При анализе глобальной диастолической функции ПЖ при помощи ТМД самый низкий показатель E_m тк обнаружен у больных ИЛГ ($5,7 \pm 0,5$ см/с), чему соответствовало наибольшее значение $IVRT_m$ тк ($110,7 \pm 7,9$ мс) у больных с наибольшей выраженностью ЛГ. Было обнаружено, что величина $IVRT_m$ тк коррелирует со степенью ЛГ и может играть важную роль в диагностике предполагаемой ЛГ при отсутствии трикуспидальной регургитации [18].

Результаты современных исследований определяют значительные преимущества показателей ТМД перед доплеровскими параметрами диастолического наполнения желудочков сердца [5-7].

В настоящем исследовании количество больных с ДД ПЖ, определенной на основе ДЭхоКГ, было значительно меньше числа больных с нарушением диастолы, выявленным при помощи ТМД. Подобные результаты, подтверждающие большую чувствительность ТМД в отношении определения ранних нарушений диастолической функции желудочков по сравнению с традиционными методами ЭхоКГ, получены ранее в РКНПК им. А.Л.Мясникова при исследовании ДД ЛЖ. По результатам указанного исследования метод ТМД позволил диагностировать нарушения ДД ЛЖ у 82% больных мягкой и 94% умеренной АГ, тогда как по данным трансмитрального

доплеровского исследования ДД определялась только у 14% и 29% больных, соответственно [22].

По результатам представленного исследования метод ТМД был эффективен при определении ДД ПЖ у больных, занимающих промежуточное положение по уровню СДЛА и выраженности ремоделирования сердца среди изучаемых групп. У пациентов с ИЛГ и ВПС с наиболее высокими уровнями СДЛА обнаружены значимые нарушения систолической и диастолической функций ПЖ. У больных ХОБЛ и РЛГ с наименьшей ст ЛГ эти нарушения были менее выраженными. В свою очередь, у пациентов с ТЭЛА и СС при средних показателях СДЛА и ФВ ПЖ, но также при высоких значениях NT-проМНП обнаружена существенная ДД ПЖ по данным ТМД.

В последнее время большое внимание исследователей привлекает показатель импульсно-волнового режима ТМД E/E_m . Этот параметр, рассчитанный со стороны кольца мк, отражает давление наполнения ЛЖ, тесно коррелирует с ДЗЛА и рекомендуется как наиболее простой и надежный метод оценки диастолической функции ЛЖ [15,23,24]. Однако диагностическая ценность подобного показателя в определении КДД ПЖ на настоящее время остается не изученной.

По результатам проведенной работы показатель E/E_m тк со стороны ПЖ соответствовал уровню NT-проМНП и ст ремоделирования сердца у больных ЛГ. Максимальные соотношения E/E_m тк определены у больных ИЛГ ($15,3 \pm 3,7$) и ТЭЛА ($15,8 \pm 7,9$) с наибольшими объемами правых отделов сердца при минимальных ФВ ПЖ и КДО ЛЖ и максимальными уровнями НУП. Наибольшие значения СДЛА у больных ИЛГ и ВПС. Следовательно, соотношение E/E_m тк в большей ст соответствовало уровню НУП и выраженности ремоделирования сердца, а также ДД ПЖ, чем уровень СДЛА у больных ЛГ. Эти результаты свидетельствуют о большей чувствительности метода ТМД в определении тяжести больных ЛГ по сравнению с традиционной ДЭхоКГ.

Показатель E/E_m мк со стороны ЛЖ у больных ИЛГ, наоборот, был минимален ($7,5 \pm 0,7$), и соответствовал контрольным значениям. Показатели E/E_m мк в других группах больных ЛГ были достоверно выше, от $10,6 \pm 0,97$ у больных ВПС до $13,7 \pm 1,9$ у больных ТЭЛА. Такой результат закономерен в связи с нормальным ДЗЛА у больных ИЛГ и соответствует данным международных исследований. Показано, что у пациентов с ИЛГ показатель E/E_m мк также был низким, < 8, что соответствовало нормальному уровню ДЗЛА < 12 мм рт.ст. у этой категории больных [25]. У пациентов с вторичными формами ЛГ, ассоциированными с диастолической СН либо с поражениями клапанов сердца и документированным повышением ДЗЛА (по

данным катетеризации равным 23 ± 5 мм рт.ст.) значения E/Em мк определялись гораздо выше, > 10 у всех пациентов. По мнению ряда авторов, у пациентов с некардиальной этиологией ЛГ снижение соотношения E/Em мк происходит за счет снижения пика E соответственно уменьшению наполнения ЛЖ при нормальном значении Em мк [25-27]. У пациентов с кардиальными причинами ЛГ увеличение E/Em мк происходит за счет увеличения митрального показателя E вследствие повышения давления в ЛП и уменьшения значения Em мк за счет нарушения расслабления ЛЖ. Авторы рекомендовали использовать этот критерий, указывающий на уровень давления в ЛП, при диагностическом поиске кардиальных причин ЛГ [25]. Согласно результатам настоящего исследования, показатель E/Em мк соответствовал контрольным значениям только у больных ИЛГ, у больных с другими некардиальными причинами ЛГ он был повышен, что подтверждает тот факт, что нормальное ДЗЛА – характерная особенность больных ИЛГ.

Таким образом, при сравнительном анализе исследуемых групп больных ЛГ очевидны различия в структурно-функциональной перестройке сердца и ЛА и в выраженности гормональных изменений. В работе показана чувствительность НУП в определении выраженности ремоделирования сердца и ЛА у больных ЛГ. Использование

ТМД позволило обнаружить ДД ПЖ у большего числа больных ЛГ, чем ДЭхоКГ. При помощи ТМД определено значительное нарушение диастолы ПЖ у больных ТЭЛА и СС, характеризующихся средними систолическими и диастолическими показателями ДЭхоКГ, но имеющими значительное повышение уровня НУП.

Заключение

По результатам традиционной ЭхоКГ наиболее выраженное ремоделирование сердца и ЛА среди больных ЛГ выявлено при ИЛГ, наименее выраженное – у больных ХОБЛ. Показатели ТМД подтвердили наибольшее нарушение диастолической функции ПЖ у больных ИЛГ и наименьшее – у больных ХОБЛ и соответствовали уровням НУП у больных ЛГ. У пациентов с ТЭЛА и СС преобладали диастолические нарушения функции ПЖ над систолическими, при этом ФК и уровни НУП были сопоставимы с больными ИЛГ.

Применение ТМД позволило диагностировать ДД ПЖ у большего процента больных ЛГ (у 75,9% больных ИЛГ, у 80% – ТЭЛА, у 66,7% – СС, у 100% – ХОБЛ, у 60% – ВПС и у 41,7% больных РЛГ) по сравнению с традиционной ДЭхоКГ (у 55,2% больных ИЛГ, у 33,3% – ТЭЛА, у 44,4% – СС, у 27,3% – ХОБЛ, у 26,7% – ВПС и у 16,7% больных с РЛГ).

Литература

1. Беленков Ю.Н., Чазова И. Е. Первичная легочная гипертензия. Москва “Нолидж” 1999.
2. “Диагностика и лечение легочной гипертензии” Российские рекомендации ВНОК, Москва 2007.
3. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография, второе издание. Москва “Практика” 2005.
4. Peacock AJ, Rubin LJ. Pulmonary circulation: diseases and their treatment. Second edition. New York “Hodder Arnold” 2004.
5. Никитин Н.П., Клиланд Джон Дж.Ф. Применение тканевой миокардиальной доплер-эхокардиографии в кардиологии. Кардиология 2002; 3: 66-79.
6. Ткаченко С.Б., Берестень Н.Ф. Тканевое доплеровское исследование миокарда. Москва “Реал Тайм” 2006.
7. Nagvi TZ. Diastolic function assessment incorporating new techniques in Doppler Echocardiography. Rev Cardiovasc med 2003; 2(4): 81-99.
8. Shiina Y, Funabashi N, Lee K, et al. Doppler imaging predicts cardiac events in chronic pulmonary thromboembolism. Int J Cardiol 2009; 133(2): 167-72.
9. Levin E, Gardner D, Samson W. Natriuretic peptides. N Engl J Med 1998; 339: 321-8.
10. Постнов А.Ю., Постнов И.Ю., Волков В.Н., Батунова К.А. Содержание предсердного натрийуретического фактора в плазме крови больных с недостаточностью кровообращения. Кардиология 1987; 9: 109-10.
11. Buckley M, Marcus N, Yacoub M, Singer D. Prolonged stability of brain natriuretic peptide: importance for-invasive assessment of cardiac function in clinical practice. Clin Sci 1998; 95: 235-9.
12. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr 2006; 7: 79-108.
13. Sonnenhlick EH, Pannky WW, Urschel CW, Brutsaert DL. Ventricular function: evaluation of myocardial contractility in health and disease. Prog Cardiovasc Dis 1970; 27: 449-66.
14. Farias C, Rodriguez L, Garcia MJ, et al. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: Comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. J Am Soc Echocardiogr 1999; 12: 609-17.
15. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. Circulation 2000; 102: 1788.
16. Di Salvo G, Weideman F, Mertens L, et al. The results of long-term Idebenone therapy for myocardial involvement in Friedreich's ataxia: a strain and strain rate imaging study [abstract]. Eur Heart J 2002; 4: 231.
17. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, et al. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion. A new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. Eur Heart J 2001; 15(22): 340-8.
18. Sutherland GR, Hatle L, Claus P, et al. Doppler Myocardial Imaging. A Textbook 2006 Nov.
19. Yap LB, Mukerjee D, Timms PM, et al. Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. Chest 2004; 126(4): 1330-6.
20. Lonescu AA, Payne N, Obieta-Fresnedo I, et al. Subclinical right ventricular dysfunction in cystic fibrosis: A study using tissue Doppler echocardiography. Am J Ftespir Crit Care Med 2001; 163: 1-7.

21. Pirat B, McCulloch ML, Zoghbi WA. Evaluation of global and regional right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using a novel speckle tracking method. *Am J Cardiol* 2006; 98(5): 699-704.
22. Саидова М.А., Шитов В.Н., Гусейнова Б.А. и др. Роль тканевой миокардиальной доплерэхокардиографии в раннем выявлении структурно-функциональных изменений миокарда у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Тер архив* 2008; 4: 21-8.
23. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28(20): 2539-50.
24. Sundereswaran L, Nagueh SF, Vardan S, et al. Estimation of left and right ventricular filling pressures after heart transplantation by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol* 1998; 82(3): 352-7.
25. Ruan Q, Nagueh SF. Clinical Application of Tissue Doppler Imaging in Patients With Idiopathic pulmonary Hypertension. *Chest* 2007; 131: 395-401.
26. Bossone E, Bordini BD, Mazza A, et al. Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Chest* 2005; 127: 1836-43.
27. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: the Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-78.

Поступила 30/12-2009

Динамика показателей липидного спектра сыворотки крови больных ишемической болезнью сердца при лечении симвастатином в зависимости от статуса курения

Л.Р. Газданова*, В.А. Метельская, И.Е. Колтунов, Н.М. Ахмеджанов, Е.Б. Яровая

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии. Москва, Россия

Serum lipids and smoking status in coronary heart disease patients treated with simvastatin

L.R. Gazdanova*, V.A. Metelskaya, I.E. Koltunov, N.M. Akhmedzhanov, E.B. Yarovaya

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

Цель. Изучить эффективность применения генерика симвастатина для коррекции гиперлипидемии (ГЛП): гиперхолестеринемии (ГХС) изолированной или в сочетании с гипертриглицеридемией (ГТГ) у больных документированной ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от статуса курения.

Материал и методы. Обследованы 43 больных ИБС с ГЛП (М/Ж 22/21); их разделили на две группы (гр.): никогда не курившие (n=22) и курящие (n=21). Все больные в течение 12 нед. принимали препарат – генерик симвастатина (Вазилип) в дозе 40 мг/сут.

Результаты. Положительное влияние симвастатина на уровень липидов сыворотки крови больных ИБС с ГЛП более динамично развивается в первые 6 нед. приема препарата вне зависимости от статуса курения, однако у некурящих этот эффект более выражен. Курение препятствует развитию гиполлипидемического эффекта статина-генерика, что проявляется в несколько менее выраженном снижении уровня общего холестерина (ОХС), в меньшем числе пациентов, достигших целевого уровня ОХС среди курящих, и в отсутствии достоверных изменений уровня триглицеридов (ТГ) в первые 6 нед. приема препарата в гр. курильщиков при его выраженном гипотриглицеридемическом действии у некурящих. Согласно результатам велоэргометрии, терапия симвастатином-генериком сопровождалась повышением толерантности к физической нагрузке у пациентов обеих гр., а в гр. курильщиков наметилась тенденция к увеличению максимального потребления кислорода.

Заключение. Генерик симвастатин обладает высокой эффективностью в дозе 40 мг/сут. для коррекции ГЛП, сопоставимой с таковой у оригинальных статинов, но имеет более низкую стоимость в сравнении с оригинальными препаратами. Прием симвастатина-генерика способен нивелировать воздействие на липиды такого значимого фактора риска ИБС, как курение. Эти обстоятельства, а также крайне благоприятное соотношение цена-качество открывают возможность применения статинов-генериков у многих больных, которым оригинальные препараты не доступны.

Ключевые слова: липиды, липопротеиды, холестерин, гиперлипидемия, курение, статины-генерики.

Aim. To study the effectiveness of generic simvastatin in hyperlipidaemia (HLP) correction (isolated hypercholesterolemia, HCH, or HCH combined with hypertriglyceridemia, HTG) in patients with confirmed diagnosis of coronary heart disease (CHD), in regard to their smoking status.

Material and methods. In total, 43 CHD patients with HLP (22 men and 21 women) were divided into two groups: never-smokers (n=22) and smokers (n=21). All patients received generic simvastatin (40 mg/d) for 12 weeks.

Results. The dynamics of lipid-lowering effect of simvastatin was more manifested in the first 6 weeks of the therapy, regardless of smoking status of CHD patients with HLP. However, in non-smoking individuals, this effect

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: lgazdanova@gnicpm.ru;
yarovaya@mech.math.msu.su
Тел.: (495) 627-03-39

[Газданова Л.Р. (*контактное лицо) – врач-кардиолог консультативного отделения, Метельская В.А. – в.н.с. отдела изучения биохимических маркеров, Колтунов И.Е. – первый заместитель директора, Ахмеджанов Н.М. – в.н.с. отдела разработки клинических методов вторичной профилактики, Яровая Е.Б. – с.н.с. лаборатории биостатистики].

was stronger. Smoking restricted lipid-lowering activity of generic simvastatin, which was manifested in smaller reduction in total cholesterol (TCH) levels, lower percentage of patients achieving target TCH concentration, and unchanged TG levels in the first 6 weeks among smokers, in contrast to a significant triglyceride-lowering effect in non-smokers. According to veloergometry results, generic simvastatin therapy was associated with increased physical stress tolerability in both groups, with a tendency towards increased peak oxygen uptake in smokers.

Conclusion. Generic simvastatin (40 mg/d) was as effective in HLP correction as original statins, being less expensive than the latter. Generic simvastatin therapy could neutralise adverse effects of smoking on blood lipids. Therefore, generic statins could be used in many CHD patients who cannot afford buying original statins.

Key words: Lipids, lipoproteins, cholesterol, hyperlipidaemia, smoking, generic statins.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) стойко занимает первое место в структуре смертности в развитых странах мира и в современной России [1] и остается главной причиной смертности среди трудоспособного населения индустриально развитых стран.

В возникновении ИБС немаловажную роль играют факторы риска (ФР) ИБС, способствующие ускоренному развитию атеросклероза и тромбоза. Фремингемское исследование позволило установить основные ФР, в число которых вошли дислипидемия (ДЛП), курение, артериальная гипертония (АГ) и др. [2-4]. Одновременное сочетание нескольких, даже умеренно выраженных ФР, например, ДЛП и курения, в несколько раз повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Среди ФР особое внимание привлекает к себе гиперлипидемия (ГЛП), в первую очередь, гиперхолестеринемия (ГХС) – изолированная или в сочетании с повышенным уровнем триглицеридов (ТГ) и/или сниженным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). В многочисленных проспективных исследованиях доказана независимая, неблагоприятная прогностическая роль высоких уровней общего ХС (ОХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) при ИБС. Низкий уровень ХС ЛВП обладает самостоятельным, неблагоприятным прогностическим влиянием в отношении развития осложнений ИБС, даже при нормальном уровне ХС ЛНП [4,6].

Курение, как и ГЛП, относится к модифицируемым ФР ИБС. Накоплено большое количество данных о негативном влиянии курения на сердечно-сосудистую систему (ССС); причем эффект курения зависит как от количества выкуриваемых сигарет, так и от стажа курения [7,8]. Установлено, что риск развития ИБС у курильщиков более чем в 2 раза превышает таковой у некурящих [9]. Отказ от курения сопровождается некоторым снижением ХС ЛНП и заметным повышением ХС ЛВП уже через 1 мес. Прекращение курения в течение 2 лет приводит к снижению риска коронарной смерти на 36% и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на 32% [4].

Высокая концентрация свободных радикалов, присутствующих в сигаретном дыме, вносит суще-

ственный вклад в развитие окислительного стресса, что особенно характерно для активных курильщиков. Реакционно-способные свободные радикалы кислорода, или так называемые активные формы кислорода, с одной стороны, способствуют образованию и накоплению в крови высокоатерогенных модифицированных, в первую очередь, окисленных ЛНП (ЛНПок), а с другой – реагируют с оксидом азота, снижая его биодоступность и способствуя, тем самым, развитию дисфункции сосудистого эндотелия [10].

Конец XX века ознаменовался крупными достижениями в лечении атеросклероза. Это связано в основном с успешной коррекцией ГЛП. Действительно, многоцентровые, рандомизированные, клинические исследования: 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease), CARE (Cholesterol And Recurrent Events), AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study), HPS (Heart Protective Statin) показали высокую эффективность ингибиторов ключевого фермента биосинтеза ХС – гидроксид-метилглютарил (ГМГ) КоА редуктазы (статинов) в качестве средств первичной и вторичной профилактики атеросклероза и ИБС [11].

Во многих исследованиях помимо гиполипидемической эффективности оригинальных препаратов статинов показано и их плеiotропное действие [12,13-17].

В настоящее время на фармацевтическом рынке достойную конкуренцию оригинальным статинам составляют воспроизведенные препараты – статины-генерики. Одним из таких препаратов является генерик симвастатина. Проведенные исследования с применением генерика показали его высокую эффективность и безопасность в отношении коррекции ГХС и комбинированной ГЛП, сопоставимую с действием оригинальных статинов [18-21].

В то же время работ, оценивающих эффективность статинов-генериков, при сочетании нескольких ФР ИБС не проводилось.

Целью настоящей работы было выяснить, имеются ли особенности гиполипидемического действия симвастатина-генерика в зависимости от статуса курения.

Таблица 1

Динамика уровня липидов сыворотки крови у больных ИБС с ГЛП на фоне лечения генериком симвастатином в дозе 40 мг/сут. (Mean±SD)

Показатель	I гр. (некурящие)			II гр. (курящие)		
	Исходно	Через 6 нед.	Через 12 нед.	Исходно	Через 6 нед.	Через 12 нед.
ОХС, ммоль/л	6,88±1,07	4,77±0,69 ^{aaa}	4,64±0,73 ^{aaa}	6,81±1,4	5,3 ± 1,09 ^{aaa}	4,88 ± 0,84 ^{aaa}
ХС ЛНП, ммоль/л	4,75±1,02	2,89±0,72 ^{aaa}	2,75±0,71 ^{aaa}	4,56±1,62	3,33 ± 1,07 ^{aaa}	2,95 ± 0,83 ^{aaa}
ХСнеЛВП, ммоль/л	5,59±1,05	3,48 ± 0,8 ^{aaa}	3,31±0,74 ^{aaa}	5,52±1,55	4,13±1,18 ^{aaa}	3,65±0,94 ^{aaa}
ХС ЛВП, ммоль/л	1,28±0,43	1,29 ± 0,36	1,33±0,38	1,29±0,77	1,17 ± 0,26	1,22 ± 0,30
ХСнеЛВП/ХС ЛВП	5,032±2,42	3,01±1,44 ^{aaa}	3,34±2,49 ^{aaa}	5,13±2,41	3,82±1,68 ^{aa}	3,96±2,29 ^{aa}
ТГ (Ме, квартили), ммоль/л	1,51 (1,04-2,27)	1,15 (0,72-155) ^a	0,92 (0,65-1,3) ^a	1,9 (1,12-2,66)	1,69 (1,1-2,22)	1,41 (1,07-1,91) ^a

Примечание: ^a p<0,05, ^{aa} p<0,01, ^{aaa} p<0,001 достоверность между исходным значением и значением через 6 или 12 нед. лечения.

Материал и методы

В исследование включены 43 пациента (22 мужчин и 21 женщина), средний возраст 59,4±7,9 лет. У всех пациентов имелась документированная ИБС – инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе либо ангиографически подтвержденная ИБС, либо положительная велоэргометрическая (ВЭМ)-проба с физической нагрузкой (ФН), и ГЛП в виде изолированной ГХС или ее сочетания с гипертриглицеридемией (ГТГ).

Критерием включения в исследование был уровень ОХС ≥ 5,0 ммоль/л и ХС ЛНП ≥ 3,0 ммоль/л через 4 нед. соблюдения рекомендованной пациентам гипохлипидемической диеты.

Критериями невключения пациентов в исследование служили вторичный характер ГЛП, включая сахарный диабет; заболевания печени с повышением уровня ферментов печени – аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ, АСТ) в 3 раза выше верхнего предела нормы (ВПН) и мышечной ткани – креатинфосфокиназы (КФК) в 5 раз выше ВПН; заболевания почек с повышением в сыворотке крови креатинина > 300 ммоль/л; острые состояния (инфекции, травмы, хирургические вмешательства) в период < 2 мес. до начала исследования; злоупотребление алкоголем; одновременный прием препаратов, взаимодействующих со статинами: фибратов, циклоспоринов, эритромицина, варфарина, противогрибковых препаратов из группы азола.

В зависимости от статуса курения все пациенты были разделены на 2 группы (гр.):

I гр. (n=22) – никогда не курившие пациенты,

II гр. (n=21) – активные курильщики, имеющие в анамнезе не менее 5 лет табакокурения, не менее 1 пачки сигарет в сутки.

Все больные с ГЛП в течение 12 нед. принимали препарат генерик симвастатина в дозе 40 мг/сут. на фоне гипохлипидемической диеты.

Уровни ОХС и ХС, входящего в состав липопротеидов отдельных классов, ТГ, а также параметры безопасности (АЛТ, АСТ, КФК) определяли исходно, через 6 и 12 нед. приема симвастатина. Показатели пробы с ФН (ВЭМ) определяли исходно и по окончании курса терапии симвастатином – через 12 нед.

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ГНИЦ ПМ. Все пациенты были подробно ознакомлены с целью работы и подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для определения липидного спектра забор крови осуществляли из локтевой вены утром натощак у не курив-

ших в этот день больных. Сыворотку крови получали путем центрифугирования крови в течение 20 мин при 2500 об/мин и температуре 4°C. Концентрацию ОХС и ТГ определяли на автоанализаторе “Aigon-200” (Италия) с помощью ферментативных наборов. Концентрацию ХС ЛВП определяли на том же автоанализаторе после осаждения апоВ-содержащих липопротеидов фосфовольфрамом натрия с 0,5 М хлоридом магния. Содержание ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда. Уровень ХС липопротеидов низких плотностей (так называемый ХСнеЛВП) рассчитывали как разность между ОХС и ХС ЛВП.

Пробу с ФН (ВЭМ-проба) проводили на аппарате Shiller Ат-60 (Швейцария).

При статистической обработке результатов использовали пакеты статистических программ SPSS 14.0 и STATISTICA 6.0. Для каждой из непрерывных величин приведены: среднее (М) и стандартное отклонение (SD) или медиана (Мед) и нижняя (25%) и верхняя (75%) квартили в зависимости от типа распределения. Гипотезу о нормальном распределении проверяли с использованием критерия Шапиро-Вилка. Достоверность отличий между двумя гр. проверяли либо с помощью t-критерия Стьюдента, либо с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для анализа таблиц сопряженности 2x2 применяли либо односторонний, либо двусторонний точный критерий Фишера в зависимости от исходных предположений. При проведении парных сравнений уровней показателей внутри гр. исходно и через 12 нед. после лечения применяли парный критерий Вилкоксона.

Для сравнения динамики исследуемых показателей в зависимости от статуса курения применяли дисперсионный анализ (ANOVA) повторных измерений. Гипотезу об идентичности распределений исследуемых показателей в динамике в каждой из гр. проверяли с использованием критерия Фридмана. Для множественного сравнения значений параметров в динамике пользовались методом Ньюмена-Кейлса. Для сравнения исходного уровня ряда показателей с последующими на 6 и 12 нед на фоне лечения применяли критерий Даннета. Уровнем статистической значимости считали p<0,05.

Результаты и обсуждение

Пациенты обеих гр. были сбалансированы по исходным значениям уровней липидов крови (ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, ХСнеЛВП), возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Применение точного

Показатели физической работоспособности пациентов (Mean±SD)

Группы/ показатели	Максимальная мощность, Вт	Максим ЧСС, уд/мин	Максим САД, мм рт.ст.	Максим ДАД, мм рт.ст.	ДП, усл.ед.	Максим. ДП, усл.ед.	ИЭ	МЕТ
I гр. (неку- рящие)	исходно 96,43±22,76	120,38±18,75	184,52±24,77	97,62±10,5	96,37±17,81	223,34±49,25	1,07±0,38	5,47±1,19
	через 12 нед 103,57±21,34 ^a	125,24±20,46 ^{aa}	190,38±23,29	99,71±8,3	100,27±22,58	239,86±53,95 ^a	1,01±0,32	5,76±0,97
II гр. (куря- щие)	исходно 97,06±36,32	120,29±22,73	180,94±29,81	99,71±9,51	96,32±21,78	222,61±71,32	1,17±0,6	5,23±1,58
	через 12 нед 108,82±33 ^a	120,77±16,89	191,65±24,66 ^a	101,18±10,16	99,62±13,58	233,23±53,61	1,03±0,48	5,71±1,41 ^a

Примечание: ДАД – диастолическое артериальное давление, ДП – двойное произведение, ИЭ – индекс экономичности; ^a 0,05 < p < 0,1, ^{aa} p < 0,05 достоверность между исходным значением и значением через 12 нед. лечения.

двустороннего критерия Фишера не позволило выявить достоверных различий в распределении по полу в обеих гр.

В таблице 1 представлены данные по динамике уровня липидов на фоне приема генерика симвастатина в обеих гр. больных ИБС с ГЛП. Уровень ОХС снижался в течение всего периода лечения препаратом в обеих гр. независимо от статуса курения. В I гр. через 6 нед. приема препарата концентрация ОХС в сыворотке крови достоверно снизилась на 30,7% от исходного уровня; в то же время у пациентов II гр. в первые 6 нед. концентрация ОХС хотя и снизилась достоверно на 22,2%, но менее выражено, чем у некурящих (с тенденцией к достоверности p=0,06). К концу 12 нед. лечения уровень ОХС в I гр. практически не изменялся (общее снижение составило 32,6%), тогда как в гр. курильщиков наблюдалось дополнительное достоверное снижение этого показателя на 7,9% (p=0,046).

Анализ изменений содержания ХС, входящего в состав липопротеидов различных классов, показал, что снижение ОХС на фоне терапии в обеих гр. происходит за счет преимущественно ЛНП. Через 6 нед. приема препарата уровень ХС ЛНП в I гр. снизился на 39,2%, а через 12 нед. – на 42,1% от исходного значения, а во II гр. на 27,0% и 35,3%, соответственно (p=0,001 для всех случаев). Иными словами, у некурящих пациентов наиболее значимые изменения имели место в первые 6 нед. приема препарата, в последующие нед. достоверных изменений не было.

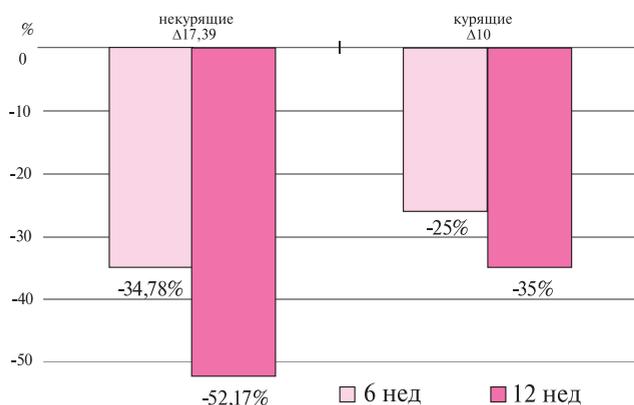


Рис. 1 Процентное соотношение пациентов, достигших целевого уровня ОХС на фоне приема симвастатина.

В то же время у курящих разница между концентрацией ХС ЛНП в конце 6 нед. и по окончании исследования была более существенной и составила 11,4%, хотя различия также не достигли достоверности.

На фоне терапии статином-генериком в обеих гр. снизился уровень ХС, входящего в состав ЛНП (так называемый ХСнеЛВП); снижение через 6 и 12 нед. составило: у некурящих 37,8% и 40,8%, во II гр. 25,2% и 33,9%, соответственно (p=0,001 для всех случаев), причем имела место тенденция к более выраженному снижению этого показателя в гр. некурящих пациентов p=0,09).

Было показано, что уровень ХСнеЛВП хорошо коррелирует с содержанием в плазме крови аполипопротеина (апо) В – основного белка ЛНП. Более того, величина соотношения между уровнем ХС, входящего в состав атерогенных липопротеидов (неЛВП) и антиатерогенных (ЛВП), т. е. ХСнеЛВП/ХС ЛВП косвенно отражает величину соотношения между основными апо белками апоВ/апо АI [22,23] которое, в свою очередь, согласно результатам международного исследования INTERHEART [24] оказалось наилучшим маркером риска развития ИМ.

Достоверно значимые изменения уровня антиатерогенного ХС ЛВП на фоне терапии генериком в обеих гр. отсутствовали.

Поскольку распределение пациентов по уровню ТГ отличалось от нормального, для описания динамики этого показателя были использованы медианы и квартили. Результаты, представленные в таблице 1, демонстрируют достоверное снижение уровня ТГ в I гр. через 12 нед. с 1,51 до 0,92 ммоль/л (Ме), p=0,028; причем в первые 6 нед. имело место более выраженное и достоверное снижение уровня ТГ (p=0,045) по сравнению с последующими 6 нед. (p=0,74). Во II гр. пациентов уровень ТГ через 6 нед. приема генерика симвастатина практически не снизился и лишь через 12 нед. изменения достигли статистической значимости: медиана уровня ТГ составила 1,41 ммоль/л по сравнению с исходным значением 1,9 ммоль/л (p=0,03).

Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии препарата на уровень липидов сыворотки крови пациентов, сопоставимом с таковым для оригинального симвастатина.

Действительно, согласно литературным данным, у больных с изолированной и комбинированной ГХС назначение статинов в дозе 20-80 мг/сут. стабильно снижало уровни ОХС и ХС ЛНП на 30%-47%, ТГ на 20%-40% и повышало содержание ХС ЛВП на 5%-15% [25].

Важно отметить, что прием генерического препарата в дозе 40 мг/сут. у больных ИБС с ГЛП позволил достичь целевого уровня ОХС через 6 и 12 нед. у 34,8% и 52,2% некурящих и 25,0% и 35,0% курящих пациентов, соответственно, однако различия между гр., очевидно, в силу небольших по числу обследованных пациентов, не достигли статистической значимости (рисунок 1).

Итак, сравнительный анализ липид-снижающего действия симвастина-генерика показал, что вне зависимости от статуса курения его влияние более динамично развивается в первые 6 нед. приема препарата. В то же время, оказалось, что курение несколько препятствует развитию гиполипидемического эффекта. Действительно, по результатам 6- и 12-недельного приема отмечено более выраженное положительное действие препарата на липидный профиль некурящих пациентов. Это проявляется и в большем проценте снижения уровня ОХС и в большем числе пациентов, достигших целевого уровня ОХС среди курящих, и в гипотриглицеридемическом действии препарата у некурящих при отсутствии достоверных изменений уровня ТГ в первые 6 нед. приема препарата в гр. курильщиков. Однако, разница между значениями ОХС, ХС ЛНП, ХСнеЛВП, отношения ХСнеЛВП/ХС ЛВП в гр. некурящих с течением времени сокращается, и гр. курильщиков как бы "нагоняет" гр. некурящих пациентов.

В таблице 2 представлены результаты, полученные при ВЭМ-пробе у обследованных пациентов. Через 12 нед. лечения в гр. некурящих пациентов зафиксировано достоверное увеличение максимальной достигнутой при ВЭМ частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 4% ($p < 0,04$). В этой же гр. отмечена тенденция к увеличению максимальной мощности выполненной ФН и максимального двойного произведения

(ДП), что свидетельствует о некотором увеличении функциональных возможностей миокарда.

Во II гр. пациентов достоверно значимых изменений показателей физической активности не выявлено. Однако имела место тенденция к увеличению максимальной мощности выполненной ФН на 12%, максимального систолического артериального давления (САД) на 6% и количества метаболических единиц (МЕТ) на 9%. Таким образом, на фоне лечения генериком симвастина уже через 12 нед. проявилась способность к повышению толерантности к ФН у пациентов обеих гр., а в гр. курильщиков наметилась тенденция к увеличению максимального потребления кислорода (МПК), выраженного в МЕТ — основного показателя аэробных возможностей организма [26].

В литературе есть данные, что применение генерика симвастина при остром ИМ способствовало более полному восстановлению функционального состояния сердца и венечных сосудов [27]. Полученные в настоящей работе показатели пробы с ФН продемонстрировали увеличение физической активности и рост аэробных (перфузионных) возможностей организма, о чем свидетельствует повышение таких показателей, как максимальная мощность, максимальная ЧСС, максимальное САД, а также величина ДП, МПК (МЕТ). Таким образом, на фоне лечения генериком симвастина уже через 12 нед. повышается толерантность к ФН, о чем свидетельствует достоверное улучшение показателей физической работоспособности пациентов.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о высокой эффективности генерика в дозе 40 мг/сут. для коррекции ГЛП, сопоставимой с таковой у оригинальных статинов, но имеющего гораздо более низкую стоимость в сравнении с оригинальными препаратами. Более того, прием генерика симвастина способен нивелировать воздействие на липиды крови такого значимого ФР ИБС, как курение. Эти обстоятельства, а также крайне благоприятное соотношение цена-качество [28] открывают возможности применения статиногенериков у многих больных, которым оригинальные препараты не доступны.

Литература

1. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 5-9.
2. de Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). Eur Heart J 2003; 24: 1601-10.
3. Перова Н.В. Новые Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Кардиология 2004; 44(1): 76-82.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации IV пересмотр. Разработан Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, Москва 2009.
5. Thomas A. Pearson The Prevention Of Cardiovascular Disease: Have We Really Made Progress? Health Aff 2007; 26(1): 49-60.
6. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint task force of European and other Societies of coronary prevention. Eur Heart J 1998; 19(10): 1434-503.
7. Wilhelmsen L. Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. Am Heart J 1988; 115: 242-9.

8. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, et al. The primary prevention of myocardial infarction. *New Engl J Med* 1992; 326: 1406.
9. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. ОАО “Медицина” 2003; Гл.7.8.1.
10. M nzel T, Daiber A, Ullrich V, M Isch A. Vascular Consequences of Endothelial Nitric Oxide Synthase Uncoupling for the Activity and Expression of the Soluble Guanylyl Cyclase and the cGMP-Dependent Protein Kinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1551-7.
11. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Lancet* 2005; 366: 1267-78.
12. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/DHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
13. Сусеков А.В. Обоснование повышения доз статинов в клинической практике. *Тер архив* 2001; 73(4): 76-80.
14. Waters D, Higginson L, Gladstone P, et al. Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. *The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. Circulation* 1994; 89: 959-68.
15. Schwartz GC, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *The MIRACL Study: a randomized controlled trial. JAMA* 2001; 285: 1711-8.
16. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH. Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators.: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
17. Okazaki S, Yokoyama T, Katsumi Miyauchi K, et al. Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study. Circulation* 2004; 110: 1061-8.
18. Перова Н.В. Генерики статинов – критерии выбора. *Справочник поликлинического врача* 2008; 6: 12-4.
19. Ледеява А.А., Недогода С.В., Пома В.В. Как повысить приверженность к терапии статинами и снизить ее стоимость в условиях реальной клинической практики. *РМЖ* 2008; 16(29): 1912-5.
20. Шальнова С.А., Деев А.Д. Уроки исследования ОСКАР – “Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006 гг.”. *Кардиоваск тер профил* 2007; 6(1): 47-53.
21. Кухарчук В.В., Бубнова М.Г., Кательницкая Л.И. и др. Эффективность и безопасность симvastатина у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). *Кардиология* 2003; 5: 42-7.
22. Pischon T, Girman C, Sacks FM, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005; 112: 3375-9.
23. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003; 361: 777-83.
25. Voccuzzi SJ, Bocanegra TS, Walker JF, et al. Long-term safety and efficacy profile of simvastatin. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1127-31.
26. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Москва “МЕДпресс-информ” 2002; 115 с.
27. Шумаков В.А. Искусство врачевания 2009; 4 (60): 9-12.
28. Адашева Т.В. Российский опыт применения Вазилипа. *Медицинский совет* 2009; 1: 58-60.

Поступила 19/01-2009

Опыт применения индапамида ретард в комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертонией

С.Н. Терещенко^{1,2*}, Н.А. Джаиани², А.Е. Акимов², Н.А. Гнидкина², А.Г. Кочетов³

¹Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий; ²Московский государственный медико-стоматологический университет; ³Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Indapamide retard in complex therapy of patients with chronic heart failure and arterial hypertension

S.N. Tereshchenko^{1,2*}, N.A. Dzhaiani², A.E. Akimov², N.A. Gnidkina², A.G. Kochetov³

¹Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex; ²Moscow State Medico-Stomatological University; ³Russian State Medical University. Moscow, Russia

Цель. Оценить влияние индапамида ретард на клинико-лабораторные данные и течение заболевания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-IV функциональных классов (ФК) в сочетании с артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. Включены 60 больных (33 мужчины и 27 женщин) с ХСН II-IV ФК в сочетании с АГ, средний возраст 65,9±1,7 лет. Больные были разделены на две группы (гр.): 1 гр. (n=30) стандартной терапии ХСН, 2 гр. (n=30) наряду со стандартной терапией получала индапамид ретард в дозе 1,5 мг/сут. в течение 6-месячного периода наблюдения. Проводились клиническая оценка состояния (в т.ч. динамика ФК ХСН), динамики артериального давления (АД), оценка нежелательных явлений (НЯ), лабораторное обследование.

Результаты. На фоне терапии индапамидом ретард отмечено достоверное уменьшение ФК ХСН, а также улучшение фракции выброса левого желудочка. У пациентов контрольной гр. показатель 6-минутного теста ходьбы увеличился с 299,4±18,8, до 338,4±32,5 м (p>0,05), а в гр. индапамида ретард с 288,7±19,2 до 354,6±22,7 м (p=0,031). Отмечена позитивная динамика суточного мониторинга АД, более выраженная на индапамиде ретард. При анализе динамики уровня NT-pro-BNP через 6 мес. в гр. исследуемого препарата, в отличие от контрольной выявлено достоверное снижение пептида. На фоне применения индапамида ретард не отмечено НЯ, в т.ч. нарушения показателей почечной функции и гликемии.

Заключение. Добавление индапамида ретард к стандартной терапии больных ХСН с сопутствующей АГ наряду с хорошим антигипертензивным эффектом оказывает положительное влияние на течение ХСН с минимальным риском НЯ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертония, индапамид ретард.

Aim. To investigate indapamide retard effects on clinico-laboratory parameters and clinical course in patients with Functional Class (FC) II-IV chronic heart failure (CHF) and arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 60 patients (33 men and 27 women) with FC II-IV CHF and AH; mean age 65,9±1,7 years. All participants were divided into two groups: Group I (n=30) received standard CHF therapy only, Group II (n=30) received standard CHF therapy plus indapamide retard (1,5 mg/d) for 6 months. The dynamics of CHF FC, blood pressure (BP), laboratory parameters, and adverse effect (AE) prevalence were assessed.

Results. Indapamide retard therapy was associated with a significant reduction in CHF FC and improved left ventricular ejection fraction. In controls, the results of the 6-minute walk test increased from 299,4±18,8 to 338,4±32,5 m (p>0,05), while in patients receiving indapamide retard, they increased from 288,7±19,2 to 354,6±22,7 m (p=0,031). Positive dynamics of 24-hour BP monitoring parameters was more manifested in the indapamide retard group. After 6 months, NT-pro-BNP level significantly decreased in Group II, but not in Group I. Indapamide retard therapy was not associated with AE, and renal function or glycemia parameters were not affected.

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: stereschenko@yandex.ru

[^{1,2}Терещенко С.Н. (*контактное лицо) – руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности и заведующий кафедрой скорой медицинской помощи, ²Джаиани Н.А. – доцент этой же кафедры, ³Акимов А.Е. – доцент этой же кафедры, ²Гнидкина Н.А. – аспирант этой же кафедры, ³Кочетов А.Г. – в.н.с. отдела экспериментально-теоретических исследований механизмов повреждения и защиты мозга при сосудистой патологии НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта].

Conclusion. Adding indapamide retard to standard treatment of the patients with CHF and AH demonstrated good antihypertensive effects, improved CHF course, and minimal risk of AE.

Key words: Chronic heart failure, arterial hypertension, indapamide retard.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается актуальной кардиологической проблемой, и это связано как с постоянно увеличивающимся числом пациентов, так и неблагоприятным течением заболевания и крайне высокой смертностью [1,2]. В развитых странах мира распространенность ХСН в общей популяции составляет 1,5-2,0% [3]. По данным Фремингемского исследования за период 1948-1988 гг. первые места среди причин ХСН, развившейся у участников исследования, занимали ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 54%, ИБС + артериальная гипертензия (АГ) без ревматического порока сердца (РПС) – 31% и АГ без ИБС или РПС – 24%. Таким образом, ИБС и АГ являются ведущими этиологическими факторами ХСН. Согласно третьему пересмотру Национальных рекомендаций ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН у 4/5 всех больных СН в России это заболевание ассоциируется с АГ [4]. И в этом случае подбор лекарственной терапии ХСН необходимо проводить с учетом наличия АГ.

Одной из основных целей фармакотерапии больных ХСН, несомненно, является улучшение прогноза жизни и профилактика прогрессирования СН. Для решения этой цели препаратами выбора являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и β -адреноблокаторы (β -АБ). Хотя блокаторы нейрогуморальных систем улучшают прогноз больных СН и задерживают ее прогрессирование, их назначение не отменяет необходимость в использовании других лекарственных средств, прежде всего диуретиков (Д).

В настоящее время Д занимают одно из ведущих мест в лечении СН. В руководстве Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической СН содержатся следующие рекомендации по применению Д [5]: при наличии задержки жидкости, сопровождающейся застоем в легких и периферическими отеками, Д являются необходимым компонентом симптоматического лечения СН (класс рекомендации I, уровень доказанности В).

Правильный подбор Д немаловажен при сочетании ХСН с АГ. В настоящее время Д занимают одно из приоритетных мест в лечении АГ. Согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению АГ [6] на первом месте среди рациональных комбинаций двух антигипертензивных препаратов (АГП) эффективными и безопасными названы сочетания с Д: ИАПФ + Д, Д + антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АТ II); также считается рациональной комбинация Д + β -АБ. При этом отмечаются значимые позитивные свойства тиазидных Д (тД). Последние обладают достаточно высокой антигипертензивной активностью,

не уступающей β -АБ, антагонистам кальция (АК), ИАПФ. Этот класс АГП значимо улучшает отдаленный прогноз у больных АГ. Следует отметить, что для тД свойственна хорошая переносимость.

Вышеуказанные позитивные эффекты тД у больных АГ и важная роль мочегонных в терапии ХСН явились предпосылками для проведения исследования эффективности одного из рекомендованных при данных состояниях препаратов – индапамида ретард, у больных ХСН в сочетании с АГ.

Целью работы было оценить влияние индапамида ретард на клинико-лабораторные данные и течение заболевания у пациентов с ХСН II-IV функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) в сочетании с АГ.

Материал и методы

В исследование были включены 60 больных с ХСН II-IV ФК в сочетании с АГ: 33 мужчины (55%) и 27 женщин (45%), средний возраст больных составил $65,9 \pm 1,7$ лет. Основными критериями включения в исследование являлись: пациенты 18-70 лет в стабильном состоянии, без отечного синдрома – ФК НУНА подтверждался 6-минутным тестом ходьбы (Т6мх); диагноз АГ; регулярная стандартная терапия ХСН согласно принятым Российским рекомендациям по лечению ХСН.

Основными критериями исключения служили: ХСН вследствие клапанных пороков сердца, декомпенсированная СН; прием на момент включения в течение последних 6 мес. тД и тиазидоподобных Д; индивидуальная непереносимость (в т.ч. гиперчувствительность в анамнезе) индапамида ретард, производных сульфонамидов; острое или недавнее в течение 6 последних мес. нарушение мозгового кровообращения (НМК); выраженные нарушения функции печени, тяжелая печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия; выраженные нарушения функции почек; сахарный диабет (СД) в стадии декомпенсации; гиперурикемия и подагра; гипокалиемия; беременность и период лактации; одновременное назначение с препаратами, удлиняющими интервал QT на электрокардиограмме (ЭКГ).

Пациенты методом простой рандомизации были разделены на две группы (гр.): I гр. (n=30) – гр. стандартной терапии ХСН, II гр. (n=30) наряду со стандартной терапией получала индапамид ретард (Арифон® ретард, Лаборатории Сервье, Франция) в дозе 1,5 мг/сут. в течение всего периода наблюдения.

Длительность наблюдения составила 6 мес. За время наблюдения у всех больных оценивалось клиническое состояние (в т.ч. динамика ФК ХСН), учитывались нежелательные явления (НЯ), лабораторное обследование, которое включало определение в динамике плазменного уровня N-terminal- pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP), N – концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида), глюкозы, трансаминаз, калия, натрия, кальция, мочевой кислоты, экскрецию калия, общий анализ крови,

включая гемоглобин, общий анализ мочи; инструментальное исследование включало суточный мониторинг АД (СМАД) на комплексе АВРМ-04 (Венгрия), ЭКГ, эхокардиографическое исследование по стандартному протоколу в В- и М-режимах с анализом фракции выброса (ФВ), конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ, конечного систолического размера (КСР) ЛЖ.

В исследование включены пациенты со стандартной базовой терапией ХСН согласно Национальным рекомендациям [7], стабильными дозировками β-АБ и ИАПФ. АК больные не получали. В ходе исследования дозировки β-АБ и ИАПФ не менялись. При необходимости корректировались дозировки петлевых Д. Средние дозы β-АБ и ИАПФ в гр. к концу исследования представлены в таблице 1.

Критериями эффективности в исследовании служили динамика ХСН, динамика уровня NT-pro-BNP, ФВ. Тщательно отслеживались наличие и отсутствие НЯ.

Статистическую обработку материала проводили, используя пакет прикладных программ Excel 7.0 и SPSS 11.0. Методы статистики применяли в зависимости от типа показателя. Качественные (бинарные, упорядочные, неупорядочные), количественные (дискретные, непрерывные величины с ненормальным распределением — с эксцессом и асимметрией более чем в 2 раза превышающими среднее квадратичное отклонение, с критерием Колмогорова-Смирнова > 0,05) и смешанные показатели анализировались методами непараметрической статистики. Методы параметрической статистики использовались при анализе показателей, удовлетворяющих условиям нормального распределения. При нормальном распределении сравниваемых выборок для получения величины достоверности различия использовали критерий Стьюдента. В непараметрическом анализе для сравнения выборок применяли знаковый и ранговый критерий Вилкоксона. В случае представления данных в виде $M \pm m$, M соответствует среднему арифметическому, m — стандартной ошибке среднего. Различия принимались достоверными при уровне значимости $\alpha \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходно гр. были однородны и сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам (таблица 2). В I гр. вошли 16 мужчин и 14 женщин, во II — 17 мужчин и 13 женщин. Средний возраст больных в I гр. составил $64,3 \pm 1,4$ лет, во II — $66,1 \pm 1,1$ лет. Давность ХСН — в I гр. $9,2 \pm 1,2$ года, во II гр. — $8,6 \pm 1,8$ лет. В зависимости от тяжести ХСН больные в гр. распределились следующим образом: в I гр. ХСН III ФК была у 21 (70%) пациента, IV ФК — у 9 (30%), во II гр. ХСН III ФК имели 20 (66,7%) больных, IV ФК — 10 (33,3%).

Исходно, ФК ХСН в I гр. составлял в среднем $3,0 \pm 1,0$, во II гр. — $2,9 \pm 1,1$. По систолической функции ЛЖ также не отмечено достоверных различий между гр.: ФВ исходно в I гр. составила $36,4 \pm 6,1\%$, во II гр. — $35,3 \pm 8,4\%$. На начало исследования уровень NT-pro-BNP в I гр. составил $407,3 \pm 62,5$ фмоль/мл, во II гр. $391,3 \pm 54,3$ фмоль/мл. ИМ перенесли 22 (73,3%) больных I гр., 21 (70%) — во II гр. Стенокардией страдали 20 (66,7%) пациентов в I гр. и 21 (70%) — во II гр. 12 (40%) больных I гр. и 13 (43,3%) во II гр. имели постоянную форму мерцательной аритмии.

Таблица 1

Средние дозы ИАПФ и β-АБ в сутки, получаемых пациентами к концу исследования

Препараты	I гр.	II гр.
ИАПФ	Энап — 18,8 мг	Энап — 19,2 мг
	Моноприл — 18,6 мг	Моноприл — 20 мг
	Диротон — 22,9 мг	
β-АБ	Конкор — 8,1 мг	Конкор — 8,2 мг
	Акридиллол — 21,6 мг	Акридиллол — 23,9 мг

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика больных

	I гр. (n=30), абс/%	II гр. (n=30), абс/%	p
Мужчины	16	17	н/д
Женщины	14	13	н/д
Возраст, лет	$64,3 \pm 1,4$	$66,1 \pm 1,1$	н/д
Давность ХСН	$9,2 \pm 1,2$	$8,6 \pm 1,8$	н/д
Средний ФК ХСН	$3,0 \pm 1,0$	$2,9 \pm 1,1$	н/д
Стенокардия напряжения	20(66,7)	21(70,0)	н/д
ИМ в анамнезе	22(73,3)	21(70,0)	н/д
Мерцательная аритмия	12(40,0)	13(43,3)	н/д
ФВ ЛЖ, %	$36,4 \pm 6,1$	$35,3 \pm 8,4$	н/д
NT-pro-BNP, фмоль/мл	$407,3 \pm 62,5$	$391,3 \pm 54,3$	н/д
СД 2 типа	9(30,0)	10(33,3)	н/д
ОНМК в анамнезе	6(20,0)	5(16,7)	н/д
ХОБЛ	5(16,7)	4(13,3)	н/д
Анемия	4(13,3)	3(10,0)	н/д
Снижение СКФ	5(16,7)	6(20,0)	н/д
Терапия:			
ИАПФ	30(100)	30(100)	н/д
β-АБ	29(96,7)	28(93,3)	н/д
Петлевые Д	14(46,7)	15(50,0)	н/д
Антагонисты альдостерона	13(43,3)	13(43,3)	н/д
Сердечные гликозиды	12(40,0)	13(43,3)	н/д
Нитраты	20(66,7)	21(70,0)	н/д
Антиагреганты	22(73,3)	21(70,0)	н/д
Антикоагулянты	9(30,0)	10(33,3)	н/д
Статины	18(60,0)	17(56,7)	н/д

Таблица 3

Динамика некоторых клинико-инструментальных и лабораторных показателей обследованных больных

Показатели	I гр.	II гр.	p межгрупповое	
ФВ ЛЖ, %	исходно	$36,4 \pm 6,1$	$35,3 \pm 8,4$	0,916
	через 6 мес.	$37,2 \pm 4,1$	$38,5 \pm 4,2$	0,825
NT-pro-BNP, фмоль/мл	исходно	$407,3 \pm 62,5$	$391,3 \pm 54,3$	0,847
	через 6 мес.	$392,3 \pm 47,8$	$337,5 \pm 39,3$	0,380
Средний ФК ХСН	исходно	$3,0 \pm 1,0$	$2,9 \pm 1,1$	0,947
	через 6 мес.	$2,8 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,2$	0,409
Тбмх, м	исходно	$299,4 \pm 18,8$	$288,7 \pm 19,2$	0,692
	через 6 мес.	$338,4 \pm 32,5$	$354,6 \pm 22,7$	0,684

Параметры	I гр.		р в гр	II гр.		р в гр	р межгр
	Исходно	Через 6 месяцев		Исходно	Через 6 месяцев		
САД день	157,3±16,6	142,1±11,5	0,455	152,3±6,5	126,8±5,6	0,004	0,087
ДАД день	96,6±12,1	90,8±11,3	0,727	96,4±4,5	83,9±4,1	0,045	0,324
САД ночь	142,6±16,7	133,3±15,0	0,680	140,2±6,9	110,9±5,8	0,002	0,078
ДАД ночь	84,3±10,8	81,0±13,1	0,847	85,1±5,7	70,0±4,5	0,042	0,227

Следует отметить, что между гр. не было различий по частоте какой-либо сопутствующей патологии. Острое НМК (ОНМК) перенесли в I гр. 6 (20%) больных, во II гр. — 5 (16,7%). У 9 (30%) пациентов I гр. диагностирован СД 2 типа (СД-2), из них у 3 (33,3%) инсулинопотребный, у 6 (66,6%) корригируемый сахароснижающими препаратами. Во II гр. СД-2 был у 10 (33,3%) пациентов, инсулинопотребный у 4 (13,3), корригируемый пероральными препаратами — у 6 (20%). Диагноз хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) имели 5 (16,7%) пациентов I гр. и 4 (13,3%) — II гр. Сопутствующая хроническая анемия наблюдалась у 4 (13,3%) больных I гр. и 3 (10%) во II гр. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) определялось у 5 (16,7%) пациентов I гр. и у 6 (20%) — во II гр.

АГ имела место у всех пациентов, т. к. она была обязательным критерием включения.

В обеих гр. все пациенты успешно закончили исследование. Летальные исходы в течение всего периода наблюдения отсутствовали. У 1 пациента из II гр. через 3,5 мес. от начала исследования развился острый нефатальный ИМ.

Госпитализация по поводу декомпенсации ХСН происходила в обеих гр., но без статистически значимых различий между гр. по этому показателю: в I гр. — 7 (23,3%) больных, во II гр. — у 6 (20%). По причине нестабильной стенокардии были госпитализированы по 2 (6,7%) пациента в каждой гр.

Госпитализация по другим причинам (пневмония, декомпенсации цереброваскулярной болезни) составила 3 (10%) человека в I гр., 2 (6,7%) — во II гр. Один пациент I гр. был госпитализирован по поводу декомпенсации СД.

К 6 мес. ФК ХСН в обеих гр. уменьшился и составил в I гр. $2,8 \pm 0,3$ ($p > 0,05$), во II гр. — $2,5 \pm 0,2$ ($p = 0,037$), в гр. исследуемого препарата к концу исследования отмечено достоверное уменьшение ФК ХСН (таблица 3). Отмечено увеличение ФВ ЛЖ за этот период: в I гр. — недостоверное изменение до $37,2 \pm 4,1\%$ ($p > 0,05$), во II увеличение до $38,5 \pm 4,2\%$ ($p = 0,042$). При анализе уровня NT-pro-BNP через 6 мес. лечения в I гр. пептид снижался и составил $392,3 \pm 47,8$ фмоль/мл, ($p > 0,05$), а во II гр. достоверно снижался до $337,5 \pm 39,3$ ($p = 0,044$).

При анализе динамики клинического течения ХСН было отмечено достоверное увеличение дистанции Т6мх у больных II гр. По данному показателю гр.

исходно были сопоставимы. В гр. индапамида ретард показатель теста увеличился с $288,7 \pm 19,2$ м до $354,6 \pm 22,7$ м ($p = 0,031$), а в I гр. не достигал критериев достоверности (исходно дистанция была равна $299,4 \pm 18,8$ м), в конце исследования — $338,4 \pm 32,5$ м ($p > 0,05$).

Таким образом, в гр. индапамида ретард отмечена позитивная динамика течения ХСН, что проявлялось в достоверном снижении ФК ХСН, уровня NT-pro-BNP, увеличении ФВ ЛЖ и переносимости физических нагрузок (ФН).

Суточное мониторирование (СМ) АД больным выполняли исходно и через 6 мес. лечения. Данные СМАД представлены в таблице 4.

По данным СМАД, через 6 мес. лечения в гр. индапамида ретард у обследованных больных значительно снизились дневное систолическое АД (САДд) на $25,5$ мм рт.ст. и ночное САД (САДн) на $29,3$ мм рт.ст., а также дневное диастолическое АД (ДАДд) (на $12,5$ мм рт.ст.) и ночное ДАД (ДАДн) на $15,1$ мм рт.ст. Следует отметить, что достоверно снижались показатели АД как днем, так и ночью. В гр. контроля (ГК) АД также снизилось. САДд снизилось на $15,2$ мм рт.ст., САДн — на $9,3$ мм рт.ст., ДАДд — на $5,8$ мм рт.ст., ДАДн — на $3,3$ мм рт.ст. Таким образом, в гр. индапамида ретард отмечалось достоверное снижение АД как дневного, так и ночного. При этом следует отметить, что целевой уровень АД достигнут у $93,3\%$ пациентов на индапамиде ретард, а в ГК — у $53,3\%$ больных. Положительным моментом в лечении индапамидом ретард являлось также и достоверное снижение пульсового АД (ПАД) на 10 мм рт.ст. (в ГК — на $9,4$ мм рт.ст.). ПАД, как известно, наряду с САД определяет максимальный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ.

Таким образом, полученные результаты СМАД свидетельствуют о более выраженном антигипертензивном эффекте терапии больных с ХСН, включающей индапамид ретард.

В процессе исследования отмечена хорошая переносимость индапамида ретард. При мониторинге ЭКГ увеличение интервала QT в гр. препарата не отмечено. В период применения индапамида ретард с целью оценки безопасности препарата тщательно контролировались уровень электролитов и глюкозы в плазме крови, проводился мониторинг функции почек (уровень креатинина и мочевины в плазме крови) и ЭКГ-контроль. Развития гипокалиемии, гипонатриемии,

Таблица 5

Динамика биохимических показателей на фоне терапии индапамидом ретард

Показатель	Группы	Исходно	Через 6 мес.	Дельта (Δ)	p межгр
Глюкоза, ммоль/л	I	5,29±0,7	5,11±2,1	-0,18±1,7	0,935
	II	5,78±0,5	5,61±1,8	-0,17±0,7	0,928
Креатинин, мкмоль/л	I	91,61±19,0	87,92±11,6	-3,69±15,2	0,869
	II	103,42±11,6	107,74±14,1	4,32±12,8	0,814
Мочевина, ммоль/л	I	5,99±1,0	6,21±1,1	0,22±1,5	0,883
	II	6,74±1,1	6,90±1,6	0,16±1,3	0,935
Калий, ммоль/л	I	4,34±0,7	4,57±1,2	0,23±0,9	0,869
	II	4,58±1,5	4,71±0,5	0,13±0,8	0,935
Натрий, ммоль/л	I	143,78±3,9	141,27±5,5	-2,51±12,1	0,711
	II	145,21±5,0	142,73±4,3	-2,48±8,4	0,708
Кальций, ммоль/л	I	2,43±0,3	2,41±1,3	-0,02±0,6	0,988
	II	2,27±0,3	2,34±1,1	0,07±0,4	0,951
Холестерин, ммоль/л	I	5,75±0,9	5,78±0,4	0,03±0,8	0,976
	II	6,08±0,7	5,80±0,9	-0,28±5,1	0,807
Триглицериды, ммоль/л	I	2,32±1,8	2,34±1,6	0,02±5,7	0,993
	II	2,41±1,5	2,26±1,3	-0,15±7,4	0,941
ЛНП, ммоль/л	I	4,17±0,74	3,99±0,9	0,18±2,4	0,878
	II	4,17±0,74	4,24±1,8	0,07±2,9	0,971
ЛВП, ммоль/л	I	1,10±0,5	1,27±1,1	0,17±6,2	0,889
	II	1,18±1,1	1,24±0,6	0,06±5,7	0,962
Мочевая кислота, мкмоль/л	I	319,12±127,2	329,84±76,7	10,72±68,3	0,943
	II	337,12±112,8	349,40±97,9	12,28±57,9	0,935

Примечание: ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛВП – липопротеиды высокой плотности.

гиперкальциемии ни у кого из обследованных пациентов не наблюдалось (таблица 5).

В начале лечения (1, 2 нед.) у 2 пациентов II гр. отмечено незначительное временное снижение СКФ, что описано при назначении индапамида ретард, но к концу 3 нед. отмечена нормализация этого показателя. Содержание мочевой кислоты в крови на фоне применения индапамида ретард при динамическом наблюдении достоверно не повышалось. При исследовании экскреции ионов K^+ с мочой отмечалась следующая динамика в гр. препарата: с $59,9 \pm 8$ ммоль/сут. исходно до $67,2 \pm 4$ ммоль/сут. через 6 мес., в ГК уровень экскреции составлял $57,5 \pm 7$ ммоль/сут. и $56,0 \pm 5$ ммоль/сут., соответственно. Данные изменения не достигали критериев достоверности.

Принимая во внимание полученные результаты, следует сказать, что добавление индапамида ретард к стандартной терапии больных с ХСН

и сопутствующей АГ наряду с хорошим антигипертензивным эффектом оказывает положительное влияние на течение ХСН с минимальным риском НЯ на фоне применения препарата. Индапамид ретард (Арифон® ретард, Лаборатории Сервье, Франция) является эффективным АГП, который обеспечивает стабильный антигипертензивный эффект. Препарат оказывает положительное влияние на клинику ХСН, что проявляется в снижении тяжести ХСН, о чем свидетельствуют соответствующее снижение уровня NT-pro-BNP, увеличение переносимости ФН. На фоне применения индапамида ретард растет систолическая функция ЛЖ. Такая позитивная динамика клинико-гемодинамических показателей при этом характеризуется отсутствием негативного влияния на параметры безопасности, включая показатели липидного обмена, уровни электролитов сыворотки крови и функцию почек, а также ЭКГ показатели.

Литература

1. Терещенко С.Н., Джаиани Н.А., Жиров И.В., Ускач Т.М.. Хроническая сердечная недостаточность. Вопросы диагностики и лечения. Москва "Анахарсис" 2006; 5-6.
2. Асеева О.А., Беленков Ю.Н., Боголова Т.А., Мареев В.Ю. Как мы лечим сердечную недостаточность в реальной жизни. Программа улучшения (IMPROVEMENT-HF). РМЖ 2000; 8(2): 59-64.
3. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? Eur Heart J 2001; 22: 623-6.
4. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Ж Серд недостат 2009; 10(2): 64-103.
5. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29: 2388-442.
6. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваск тер профил 2008; 7(6) Приложение 2.
7. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр, проект). Ж Серд недостат 2006; 2 (36): 52-78.

Поступила 26/01-2010

Гемостазиологические эффекты сахароснижающих препаратов различных групп при сахарном диабете 2 типа

Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук

Кубанский государственный медицинский университет. Краснодар, Россия

Haemostasiologic effects of various glucose-lowering medications in type 2 diabetes mellitus

G.G. Petrik, S.A. Pavlishchuk

Kuban State Medical University. Krasnodar, Russia

Цель. Оценить влияние инсулина и других сахароснижающих препаратов на тромбоцитарные функции и коагуляционный гемостаз у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2).

Материал и методы. Обследованы 147 пациентов с СД-2, средний возраст 54 [49;60] лет, с длительностью заболевания 1 мес. — 9 лет, не использующих сахароснижающую терапию либо осуществляющих постоянный прием сахароснижающих препаратов (глибенкламид, гликлазид, метформин, инсулин и комбинацию глибенкламида с метформином).

Результаты. Активация тромбоцитарных функций в сочетании с усилением прокоагуляционной активности имеют место у больных СД-2, в т.ч. на ранних стадиях заболевания без ангиопатий, у пациентов, не получающих медикаментозную терапию. Сахароснижающие препараты различных классов разнонаправленно влияют на параметры гемостаза. У инсулина, глибенкламида, метформина и комбинации глибенкламида с метформином антиагрегационные эффекты отсутствуют, а в случае использования глибенкламида и инсулина происходит активация внутреннего пути коагуляции. Антитромбоцитарный эффект гликлазида сопоставим с эффектом ацетилсалициловой кислоты.

Заключение. Различия в гемостатической активности сахароснижающих препаратов обуславливают необходимость учета этих данных в процессе индивидуализации лечения пациентов с СД-2.

Ключевые слова: тромбоциты, глибенкламид, гликлазид, инсулин, метформин, агрегация, коагуляция.

Aim. To evaluate the effects of insulin and other glucose-lowering medications on platelet function and coagulation haemostasis in patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2).

Material and methods. The study included 147 patients with DM-2, aged 49–60 years (mean age 54 years), not receiving any glucose-lowering therapy, or regularly taking various glucose-lowering medications (glibenclamide, gliclazide, metformin, insulin, and glibenclamide + metformin combination).

Results. Platelet function activation and increased pro-coagulation activity are typical for DM-2 patients, including individuals at early DM stages, without angiopathy, and not receiving pharmaceutical treatment. Various groups of glucose-lowering medications have different effects on hemostasis parameters. Specifically, insulin, glibenclamide, metformin and glibenclamide + metformin combination do not have any anti-aggregant activity. At the same time, insulin and glibenclamide activate the internal coagulation pathway. Anti-platelet activity of glibenclamide is similar to that of acetylsalicylic acid.

Conclusion. Different haemostasiologic effects of glucose-lowering medications should be considered while choosing individual treatment strategy in DM-2 patients.

Key words: Platelets, glibenclamide, gliclazide, insulin, metformin, aggregation, coagulation.

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: pgg@mail.ru; spirogr@bk.ru
Тел.: 8-918-011-48-36, (8)-8612-52-70-03

[Г. Г. Петрик (*контактное лицо) — доцент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, С. А. Павлищук — заведующая кафедрой].

Сахарный диабет (СД) — один из важнейших факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний. Дебютируя как болезнь метаболизма, СД сопровождается нарушениями гемостаза, морфологическими и функциональными изменениями сосудистой стенки, приводящими к поражению органов-мишеней, развитию сердечно-сосудистых катастроф. Тромбоз является ведущей причиной смерти у пациентов с СД 2 типа (СД-2), из которых 75 % приходится на коронарную локализацию, 25 % — на цереброваскулярную и периферические тромбозы [1].

Изолированное изучение отдельных компонентов системы гемостаза при СД-2 выявило многофакторную ось гиперкоагуляции в виде усиления тромбоцитарного и коагуляционного потенциалов, снижения антикоагулянтной и фибринолитической активности [1,2]. В современных клинических рекомендациях представлены принципы антиромбоцитарной терапии у больных СД-2 средней возрастной группы при наличии ФР или ишемической болезни сердца (ИБС) [3,4]. Имеющиеся эпидемиологические сведения о стабильно высоком рейтинге сердечно-сосудистых поражений в структуре летальности и смертности больных СД, свидетельствуют о невысокой эффективности выбранной тактики лечения по факту наличия осложнений. Очевидна необходимость предупреждающей стратегии относительно сердечно-сосудистых осложнений (ССО), направленной на устранение ведущих ФР и патогенетических механизмов их развития. В этой связи, анализ гемостазиологических эффектов отдельных групп сахароснижающих препаратов мог бы стать полезным в предупреждении макрососудистых поражений. Комплексные сведения по этому вопросу в доступной литературе не обнаружены. Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение влияния наиболее распространенных в клинической практике сахароснижающих препаратов на тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз у пациентов с СД-2.

Материал и методы

Обследованы 147 пациентов с СД-2 с продолжительностью заболевания 1 мес. — 9 лет, с наличием (или без) микрососудистых поражений не более 2 стадии (стд.) (И. И. Дедов с соавт., 2009), не получающих гиполипидемическое или антикоагулянтное лечение. Группы (гр.) формировали в зависимости от проводимой сахароснижающей терапии при продолжительности использования инсулина или перорального сахароснижающего средства > 3 мес., а в случае впервые установленного диагноза — не менее 30 дней. В I гр. вошли пациенты, не принимавшие сахароснижающие препараты (на диете), во II — использующие только метформин 1018 ± 425 мг/сут., в III и IV гр. — производные сульфонилмочевины: глибенкламид $10 \pm 3,7$ мг/сут. и гликлазид 70 ± 25 мг/сут., соответственно, в V — комбинированную терапию метформин (400 мг) + глибенкламид (2,5 мг) 3 ± 1 табл./сут., в VI —

инсулин (инсуман) 48 ± 20 Ед./сут. Контрольную (VIII) гр. (ГК) составили 25 практически здоровых добровольцев, свидетельством физического благополучия которых явилось отсутствие жалоб, пребывания на диспансерном учете, обращений по поводу хронических заболеваний, наличие полной трудоспособности. В дополнительную контрольную (VII гр.) (ДГК) вошли пациенты, принимавшие на фоне сахароснижающих препаратов (преимущественно инсулин) ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 250 ± 100 мг/сут. В каждой гр., за исключением VIII, присутствовали 2—3 пациента с клиническими проявлениями стенокардии II-III функциональных классов (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) отмечен лишь у одного пациента IV гр. и 2 в VI и 8 в VII гр. Клиническая характеристика обследованных представлена в таблице 1.

Гемограмму и биохимические показатели исследовали на анализаторах ADVIA 1200 и ADVIA 1650 (Bayer), микроальбуминурию (МАУ) на мочевом анализаторе Clintek status (Bayer). Показатели биохимической коагулограммы изучали с помощью анализатора гемокоагуляции ACL-7000 (Instrumentation Laboratory Company, USA) с использованием стандартных наборов: активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), с расчетом международного нормализованного отношения (МНО), фибриноген (ФГ). Для выявления растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) использовали ортофенантролиновый тест. Агрегационную активность кровяных пластинок (ААКП) исследовали турбидиметрическим методом на агрегометре AP 2110 (Беларусь). В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат ("Технология-стандарт", Россия), в конечной концентрации $1,25$ мкг/мл (АДФ_{1,25}).

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA (Stat soft, версия 6.1, USA). При описании полученных результатов использовались медиана, верхний и нижний квартили: Me (25; 75), где Me — медиана, 25 и 75 — 1-й и 3-й квартили, со сравнением средних рангов для всех гр. Для оценки достоверности различий между двумя гр. в случае количественных показателей использовали ранговый критерий Манна-Уитни; взаимосвязи между качественными переменными исследовали с помощью анализа сопряженности (χ^2 Пирсона). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Клинические характеристики сформированных по характеру сахароснижающей терапии 7 гр. пациентов несколько различались по понятным причинам: гр. принимавших инсулин или производные сульфонилмочевины характеризовались несколько большей частотой микроангиопатий по сравнению с гр., обходившимися диетой. Существенные межгрупповые различия по параметрам метаболизма отсутствовали. Исключением являлась концентрация липопротеидов низкой плотности (ЛНП). По сравнению с ГК концентрация ЛНП была достоверно повышена у принимавших гликлазид, гли-

бенкламид или его комбинацию с метформином, тенденция к повышению имела место у принимавших АСК. Совпадающие с ГК показатели ЛНП отмечены в гр. больных СД-2 без сахароснижающей терапии, а также у применяющих метформин и инсулин.

Анализ показателей тромбоцитарной активности выявил значительные изменения ААКП в I гр. пациентов. Скорость и степень агрегации в 2 раза, а интегративный показатель тромбоцитарной активности — площадь под агрегационной кривой в 3 раза превышали параметры ГК (таблица 2, рисунок 1), число случаев дезагрегации составило 45 % vs 80 % в ГК. В показателях гемокоагуляции отмечено значимое укорочение АЧТВ.

Использование метформина, глибенкламида, инсулина и комбинации метформина с глибенкламидом сопровождалось высокой тромбоцитарной активностью. Максимальная величина интегрального параметра ААКП — площадь под кривой агрегации отмечена у получающих комбинацию метформина и глибенкламида (более чем в 3 раза по отношению к ГК). На втором месте по выраженности агрегации — гр. избирательно принимающих глибенкламид: площадь агрегатограммы в 2,7 раза больше, чем в ГК. Избирательный прием инсулина или метформина сопровождался гиперагрегацией по показателю площади в 2,5 раза и 2,1 раза vs ГК, соответственно. Агрегационная функция ниже показателей ГК обнаружена у принимавших гликлазид в 1,4 раза и АСК — в 2 раза.

Другие параметры ААКП (степень, скорость агрегации) менялись соответственно интегральному показателю. Число случаев дезагрегации было тем ближе к норме, чем меньшей являлась агрегационная активность. У лечившихся гликлазидом она составила 79 %, у леченых АСК с инсулином — 80 %, при норме 80 %. Исключением в этом отношении явилась II гр. — при высокой ААКП дезагрегация не отличалась от нормы (90 %).

Сопоставление параметров агрегации тромбоцитов и гемокоагуляции в разных гр., сформированных по характеру сахароснижающей терапии выявило однонаправленность этих характеристик. В большинстве контингентов высокая ААКП сочеталась с укорочением АЧТВ (I гр.) либо с увеличением концентрации РФМК и общего ФГ (метформин, глибенкламид) или с комплексной активацией гемокоагуляции (инсулин). Исключением явился лишь гликлазид, на фоне приема которого отмечено более высокое, чем в норме, содержание РФМК и ФГ при относительно низкой ААКП и не различающихся с ГК показателях АЧТВ.

Интенсивность влияния исследуемых препаратов на агрегационную функцию тромбоцитов сопоставили с ДГК, в которую вошли пациенты, принимающие с целью вторичной профилактики

ИБС АСК. Обнаружено двукратное снижение интегрального параметра агрегационной активности в VII гр. по сравнению с ГК и 3—5-кратное с другими контингентами обследованных. Исключение составили пациенты, принимающие гликлазид, ААКП которых была минимально выражена по отношению к пациентам с СД-2, достоверно не различалась с ГК и по всем параметрам агрегации была наиболее близка к показателям принимающих АСК (VII гр.). При сходном влиянии АСК и гликлазида на ААКП препараты оказывали неравнозначное действие на концентрацию ФГ. Гликлазид не оказывал влияния на этот параметр. В гр. АСК (с большим стажем болезни) концентрация ФГ не отличалась от ГК, что может быть связано с ацетилизированием ФГ [5].

Обсуждение

Основным требованием, предъявляемым в настоящее время к сахароснижающим препаратам, является плеiotропность эффектов: преодоление инсулинорезистентности (ИР), нормализация белкового и липидного обменов. Наряду с нормогликемизирующим эффектом не менее важным является устранение гемостазиологических и гемореологических расстройств.

Выполненное в рамках этой работы сопоставление параметров гемостаза у пациентов с СД-2 в зависимости от характера лечения, отличных от контроля изменений ААКП в гр. получающих гликлазид не обнаружило. У пациентов, не принимающих антидиабетических препаратов, а так же использующих инсулин, глибенкламид, метформин и комбинацию глибенкламида с метформином, отмечена высокая тромбоцитарная активность. Во всех фармакологических гр. имело место повышение концентрации ФГ и РФМК. Применение глибенкламида и инсулина сопровождалось также укорочением АЧТВ.

Гиперагрегацию кровяных пластинок (КП) на ранних стадиях СД-2 логично рассматривать как проявление саногенеза, который можно связать с необходимостью осуществления КП эндотелиально-поддерживающей функции. Прогрессирование дисметаболизма трансформирует компенсаторную тромбоцитарную реакцию — в патологическую гиперреактивность, играющую определенную роль в развитии атеросклероза и тромбообразования. Имеющаяся активация внутреннего пути коагуляции усугубляет риск тромботических повреждений. Полученные данные совпадают с литературными о наличии ФР сосудистых осложнений на ранних стадиях СД-2 [6] и обуславливают необходимость коррекции гемостазиологических изменений в дебюте болезни, поскольку тромбоцитарная гиперреактивность лишь частично нормализуется в условиях метаболического контроля [2].

Таблица 1

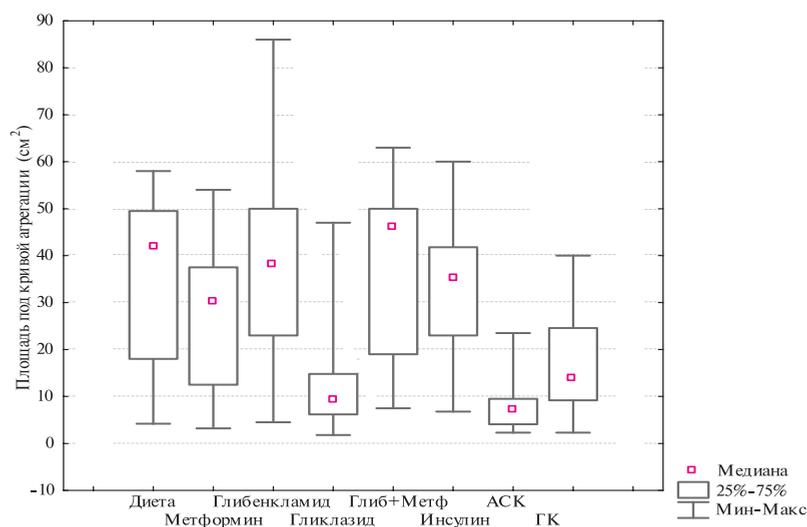
Клиническая характеристика и биохимические параметры обследуемых контингентов в зависимости от проводимого лечения Ме (25; 75)

Показатель	I гр. Диета n=11	II гр. Метформин n=10	III гр. Глибенкламид n=27	IV гр. Гликлазид n=14	V гр. Метфор- мин+ Глибенк- ламид n=32	VI гр. Инсулин n=38	VII гр. АСК (ДГК) n=15	ГК n=25
Возраст (годы)	56 (52; 60)	53 (49; 56)	56 (41; 54)	52 46; 37	53 46; 58	54(49; 60)	56,0(49; 64)	50,0(48; 55)
Женский пол	8	6	18	10	20	22	8	17
Нефроангиоре- тинопатия (начальные стадии)	1	4	24	7	20	30	13	-
САД (мм рт.ст.)	130 (120;130)	120 (120;130)	130 (130; 140)	120 (120; 135)	130 (120; 140)	135 (120; 145)	130(130; 140)	120(110;120)
ДАД (мм рт.ст.)	80 (80;80)	80 (80; 80)	80 (80; 90)	80 (70; 80)	80 (80; 90)	80 (80;90)	80 (70; 90)	80 (70; 80)
ИМТ	26 (23; 31)	32 (31;33)	29 (25; 32)	28 (24; 32)	32 (26;28)	30 (25; 32)	33 (28; 35)	29 (27; 31)
Биохимические показатели								
Глюкоза, ммоль/л	8,7 (6,2;13,9) ^{8*}	7,1 (6,1;7,8) ⁸	7,8 (6,2;9,5) ^{8*}	7,4 (6,4;9,0) ^{8*}	7,9 (6,1;9,9) ⁸	9,3 (6,8;12,3) ^{8*}	8,8 (6,9;10,5) ^{8*}	4,5 (4,2; 4,9)
Гликированный гемоглобин, %	10,4(5,8;12,2) ⁸	8,7 (5,0; 10,6) ⁸	10,2 (8,8;12,8) ^{8*}	11,1 (9,9;11,9) ^{8*}	9,6 (6,9; 10,1) ⁸	10,8 (9,29;13) ^{8*}	8,9 (7,0;9,9) ⁸	4,9(4,1; 5,7)
ОХС, ммоль/л	4,8 (4,4; 5,6)	5,2 (4,1; 5,8)	6,3 (5,4; 6,9) ⁸	6,3 (5,7;7,2) ⁸	6,2 (5,3; 6,9) ⁸	5,7 (4,9;6,8) ⁸	5,7 (5,1; 6,3) ⁸	4,9 (4,4; 5,2)
ЛНП, ммоль/л	3,1 (2,4; 3,9) ^{3,4}	3,3 (2,4;3,9)	4,6 (3,8;5,8) ^{1,8}	4,9 (3,5; 6,7) ^{1,8}	4,6 (3,6; 5,3) ⁸	3,5 (2,6; 4,3)	4,2 (3,5; 6,8) ⁸	3,6 (3,3; 3,9)
ЛВП, ммоль/л	1,4 (1,2; 1,6)	1,3 (1,1; 1,6)	1,3 (1,1; 1,5)	1,2 (1,1; 1,2)	1,4 (1,1; 1,3)	1,3 (0,9; 1,8)	1,4 (1,3; 1,5)	1,4 (1,2; 1,5)
Триглицериды, ммоль/л	1,5 (0,99; 2,0)	1,8 (1,3; 2,3) ⁸	1,8 (1,5; 2,1) ⁸	1,7 (1,2; 2,5) ^{8*}	1,8(0,99; 2,0) ^{8*}	1,7 (1,3; 2,3) ⁸	2,2 (1,5; 3,3) ^{8*}	1,2 (0,9; 1,3)

Примечание: верхний индекс — достоверность различий между группами p<0,05, индекс со звездочкой — p<0,001; ЛВП — липопротеиды высокой плотности; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое АД; ОХС — общий холестерин; ИМТ — индекс массы тела.

Особый вклад в развитие претромботического состояния при СД вносит снижение антитромботического эффекта инсулина, вследствие его дефицита ИР. Известен факт наличия рецепторов к инсулину на поверхности КП [7]. Прямых влияний на поступление глюкозы в КП инсулин не оказывает.

В исследованиях *in vitro* физиологические концентрации инсулина оказывают прямой ингибирующий эффект на ААКП здоровых людей, тогда как супрафизиологические концентрации гормона и наличие ИР увеличивают инсулин-опосредованную тромботическую активность [8]. Выявленная в настоящем



Примечание: Глиб+метф — комбинация: глибомет с метформином.

Рис. 1. Площадь под кривой агрегации в зависимости от проводимого лечения.

Таблица 2

Показатели агрегационной активности и гемокоагуляции в зависимости от проводимого лечения								
Показатель	I гр. Диета n=11	II гр. Метформин n=10	III гр. Глибенкламид n=27	IV гр. Гликлазид n=14	V гр. Метформин+ Глибенкламид n=32	VI гр. Инсулин n=38	VII гр. АСК (ДГК) n=15	ГК n=25
Биохимическая коагулограмма								
АЧТВ, с	25,3 (25;30) ^{6,8}	29,0 (26;32)	28,0 (25;32) ⁸	33,0 (29;36)	30,0 (27;33)	28,3 (25;30) ⁸	27,9 (26;33)	32,0 (29;37)
РФМК, мг/дл	4,0 (4,0;4,5)	4,5 (4,5;6,0) ⁸	4,0 (4,0;4,5)	4,8 (4,0;6,8) ⁸	4,5 (4,0;6,0) ⁸	4,5 (4,0;5,5) ⁸	4,0 (4,0;4,5)	4,0 (4,0;4,2)
Общий ФГ, г/л	3,8 (3,6;4,0)	4,3 (3,8;4,5) ⁸	4,3 (4,0;4,7) ⁸	4,5 (3,5;5,4) ⁸	4,5 (3,9;5,4) ⁸	4,6 (4,0;5,6) ⁸	4,1 (3,5;4,6)	3,7 (3,6;3,9)
Агрегатограмма								
Степень агрегации, %	43,9 (33;59) ^{7,8}	46,3 (28; 50) ^{7,8}	46,0 (22;55) ^{4,7,8}	20,5 (8;27) ^{3,5*6}	55,4 (37;60) ^{4*7*8*}	40,9 (31;59) ^{4,7*8}	13,3 (3,8;14) ^{1,2,3*5*6*8}	21,1 (17; 36)
Скорость, %/мин	50,8 (36;64) ^{4,7*8}	50 (31; 56) ^{4,7,8}	44,2 (19; 54) ^{7,8}	22,0 (14; 29) ^{1,2,5}	51,3 (25;59) ^{47*8}	40,0 (27; 52) ⁷	18,2 (6; 26) ^{1*2,3,5*6}	25,4 (13; 39)
Число случаев дезагрегации	5	9	8	11	8	16	12	20 (80 %)
χ^2 по отношению к контролю	4,3 (p=0,04)	0,5 (p=0,47)	13,3 (p<0,001)	0,01 (p=0,9)	16,2 (p<0,000)	11,1 (p=0,004)	0 (p>0,05)	

Примечание: верхний индекс — достоверность различий между группами p<0,05, индекс со звездочкой — p<0,001.

исследовании высокая ААКП у пациентов, находящихся на инсулинотерапии, может быть связана с уменьшением числа или дисфункцией тромбоцитарного инсулинового рецептора с изменениями в молекулярных механизмах передачи внутриклеточного сигнала.

Нормализующие эффекты производных сульфонилмочевины на тромбоцитарный гемостаз достаточно подробно освещены в многочисленных работах [9,10]. Механизм действия препаратов данного класса связывают с влиянием на обмен арахидоновой кислоты, однако не все исследователи подтверждают антиагрегационный эффект глибенкламида. В отличие от глибенкламида, гликлазид способствует снижению адгезии к коллагену, проявляет отчетливые антиагрегационные свойства, сопоставимые с АСК [10]. Выявленные антиагрегационные эффекты гликлазида и их отсутствие у глибенкламида, совпадают с литературными сведениями и могут быть объяснимы наличием у гликлазида антиокислительных свойств, усиливающих класс-специфическое простаглицин/тромбоксановое соотношение [10]. Способность гликлазида к восстановлению фибринолитической активности сосудистого эндотелия, изменению поверхностной экспрессии эндотелиальных молекул адгезии позволяет отнести этому препарату одно из ведущих мест в профилактике претромботических состояний [11].

Выявленное в UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) [12] 40 % снижение ССО у пациентов с СД-2 при наличии избыточного веса, способствовало принятию международным сообществом решения о приоритетном назначении метформина в дебюте диагностики СД [13]. В этой связи, нежиданным

явилось обнаружение в настоящем исследовании высокой ААКП у пациентов, избирательно принимающих метформин. Сочетанное же использование распространенной в клинической практике комбинации метформина с глибенкламидом обладало аддитивным эффектом в отношении тромбоцитарной активности. Полученные данные не совпадают с литературными сведениями о потенциально благоприятном воздействии метформина на КП [14]. Изложенные по итогам работы факты свидетельствуют о необходимости гемостатического контроля и соответствующей его коррекции при назначении и проведении высокоэффективной сахароснижающей, но не обладающей антитромбоцитарным эффектом комбинации. Собственные результаты получены на ограниченном числе наблюдений и нуждаются в дальнейшем изучении.

Заключение

Активация тромбоцитарного гемостаза с усилением прокоагуляционной активности наблюдается у больных СД-2, в т.ч. на ранних стадиях заболевания в отсутствие гипогликемической терапии. Использование сахароснижающих препаратов различных классов сопровождается разнонаправленными влияниями на агрегационную функцию тромбоцитов. Антитромбоцитарный эффект гликлазида сопоставим с влиянием АСК. Метформин, инсулин, глибенкламид и комбинация глибенкламида с метформином антиагрегационными эффектами не обладает. В случае назначения глибенкламида и инсулина гиперагрегация сочетается с достоверным укорочением АЧТВ. Различия в гемостатической активности сахароснижающих препаратов делают необходимым учет этих данных в процессе индивидуализации лечения у пациентов с СД-2.

Литература

1. Carr ME Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications*. 2001; 15: 44–54.
2. Michelson AD Platelets (Second Edition). Academic press 2007; 629–713.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (Издание четвертое). Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. Москва 2009; 103 с.
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2010; 33(Suppl. 1): 1–61.
5. Blomback M, Yoo G, Sinha R, et al. Modified Clotting Properties of Fibrinogen in the Presence of Acetylsalicylic Acid in a Purified System. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 936: 531–5.
6. Mandal S, Sarode R. Hyperaggregation of platelets detected by whole blood platelet aggregometry in newly diagnosed noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Patho* 1993; 100: 103–7.
7. Hajek AS, Joist G, Baker RK, et al. Demonstration of insulin receptor in human platelets. *J Clin Invest* 1979; 63: 1060–5.
8. Anfossi G, Mularoni EM, Burzacca, et al. Platelet resistance to nitrates in obesity and obese NIDDM, and normal platelet sensitivity to both insulin and nitrates in lean NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 121–6.
9. Siluk D, Kaliszan R, Haber P, et al. Antiaggregatory activity of hypoglycaemic sulphonylureas. *Diabetologia* 2002; 45: 1034–7.
10. Fu ZZ, Yan T, Chen YJ, Quang Sang J. Thromboxane/prostacycline balance in type 2 diabetes: gliclazide effects. *Metabolism* 1992; 41: 33–5.
11. Iton M, Omi H, Okouchi M, et al. The mechanisms of inhibitory actions of gliclazide on neutrophils-endothelial cells adhesion and surface expression of endothelial adhesion molecules mediated by a high glucose concentrations. *J Diabetes Complications* 2003; 17: 22–6.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–65.
13. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care*; 32: 11.
14. Gargulo P, Caccese D, Pignatelli P, et al. Metformin decreases platelet superoxide anion production in diabetic patients. *Diabetes Metabol Res Rev* 2002; 18: 156–9.

Поступила 04/02—2010

Фармакотерапия нарушений сна без выраженных дыхательных расстройств у больных с метаболическим синдромом

О. В. Любшина, А. Л. Верткин*, М. Ю. Максимова

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Pharmacotherapy of apnoea-free sleep disorders in patients with metabolic syndrome

O.V. Lyubshina, A.L. Vertkin*, M.Yu. Maksimova

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Цель. Определить эффективность и безопасность зопиклона при нарушениях сна без выраженных дыхательных расстройств у больных с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. В исследование включены 60 пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) и МС, средний возраст $53,3 \pm 11,2$ лет. Зопиклон был назначен в дозе 7,5 мг, однократно, на ночь за 30 мин. до сна, в течение 21 дня. Эффективность терапии оценивали на основании субъективных и объективных методов исследований сна.

Результаты. После лечения зопиклоном все больные отметили достоверное улучшение качества сна. Существенные изменения были связаны с архитектурой сна — представленности (%) его фаз и стадий (стд.). Наблюдалось достоверное снижение представленности 1 стд. фазы медленного сна на 20 %, в наибольшей степени измененной у больных до лечения, и увеличение представленности 2 стд. фазы медленного сна на 14 % ($p < 0,05$).

Заключение. Применение зопиклона у больных с нарушениями сна без существенных расстройств дыхания и МС на фоне хронических ЦВЗ оказало положительное влияние на субъективные и объективные показатели сна. Это позволяет рекомендовать препарат в качестве терапии первой линии при нарушениях сна без существенных дыхательных расстройств у больных с МС.

Ключевые слова: хронические цереброваскулярные заболевания, метаболический синдром, нарушения сна, инсомния, зопиклон.

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of zopiclone in apnoea-free sleep disorders among patients with metabolic syndrome (MS).

Material and methods. The study included 60 patients with chronic cerebrovascular disease (CerVD) and MS (mean age $53,3 \pm 11,2$ years). Zopiclone was administered in the dose of 7,5 mg once a day, 30 minutes before going to bed, for 21 days. Therapy effectiveness was evaluated by various subjective and objective sleep assessment methods.

Results. After a zopiclone treatment course, all patients reported substantial improvement of sleep quality. These beneficial effects were explained by changing sleep architecture — the duration of sleep phases and stages (%). In particular, Stage 1 of slow sleep phase, the most affected at the pre-treatment level, was significantly reduced by 20 %, while Stage 2 of slow sleep phase increased by 14 % ($p < 0,05$).

Conclusion. Zopiclone therapy in CerVD patients with MS and apnoea-free sleep disorders substantially improved subjective and objective sleep parameters. Zopiclone could be recommended as a first-choice medication in MS patients with apnoea-free sleep disorders.

Key words: Chronic cerebrovascular disease, metabolic syndrome, sleep disorders, insomnia, zopiclone.

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: kafedrakf@mail.ru
Тел: +7 495 611 05 60;
+7985 763 67 68

[Любшина О.В. - доцент кафедры клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи, Верткин А.Л. (*контактное лицо) - заведующий этой кафедрой, Максимова М.Ю. - профессор кафедры нервных болезней].

Актуальность проблемы

Болезни системы кровообращения из-за высокой распространенности и тяжелых последствий для здоровья населения представляют важную медицинскую и социальную проблему.

Одним из обсуждаемых вопросов в этой области является метаболический синдром (МС).

Нарушения, объединенные рамками МС, существуют длительно бессимптомно, нередко начинают формироваться в подростковом и юношеском возрастах, задолго до атеросклеротических поражений сосудов сердца и головного мозга, артериальной гипертензии (АГ) и клинической манифестации сахарного диабета 2 типа (СД-2). Поэтому ранняя диагностика МС — это в первую очередь профилактика сосудистых заболеваний (атеросклероза и АГ).

В настоящее время большинство исследователей выделяют следующие компоненты МС: абдоминальное ожирение (АО), инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемию (ГИ), дислипидемию (ДЛП) — повышение уровня триглицеридов (ТГ) плазмы и снижение содержания антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛВП), АГ, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или СД-2, ранний атеросклероз или ишемическую болезнь сердца (ИБС), нарушения гемостаза, гиперурикемию, подагру, микроальбуминурию (МАУ), гиперандрогению.

Все перечисленные составляющие МС являются установленными факторами риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

В настоящее время для диагностики МС используют критерии, предлагаемые различными организациями: ВОЗ, IDF (International Diabetes Federation), а также NCEP ATR III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III). Во многих зарубежных исследованиях авторы, сравнивая частоту распространения МС, оценивают его как по критериям ВОЗ, так и NCEP ATR III [1].

Согласно определению ВОЗ, критериями МС являются:

- ГИ или уровень глюкозы натощак — 6,1 ммоль/л и наличие, по крайней мере, двух из следующих критериев:
- АО: окружность талии (ОТ) — 94 см у мужчин, ≥ 80 см у женщин или соотношение ОТ/окружность бедра (ОБ) $> 0,9$ у мужчин, $> 0,85$ у женщин или индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²;
- ДЛП: ТГ сыворотки ≥ 150 мг/дл & $\geq 1,7$ ммоль/л или ЛВП < 35 мг/дл ($< 0,9$ ммоль/л — у мужчин и $< 1,0$ ммоль/л — у женщин);
- АГ: артериальное давление (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст. или нормальное АД, контролируемое антигипертензивными препаратами (АГП);
- МАУ > 30 мг/сут.

При развитии НТГ или СД-2 диагноз МС можно поставить при наличии двух из перечисленных критериев.

Существующие международные и отечественные рекомендации акцентируют внимание на особо важных симптомах и стратегиях диагностики МС. Однако расстройства сна, являющиеся неотъемлемой частью клинической картины МС, как правило, не учитываются при диагностическом поиске и комплексной терапии.

Преыдушие исследования авторов продемонстрировали, что у пациентов с МС имеют место два механизма расстройства сна, в зависимости от степени выраженности нарушений дыхания во сне. Первый механизм предполагает преимущественное вовлечение в патологический процесс дыхательной системы, возникновение событий во сне в виде дыхательных расстройств и, как следствие этого, — нарушение внутренней организации сна. При этом в наибольшей степени страдает адаптивно-метаболическая функция сна (по типу нарушений у больных с ожирением). Второй механизм отражает развитие инсомнических расстройств по стрессогенному типу с первичными нарушениями механизмов инициации и поддержания сна — психофизиологической инсомнии (по типу у больных АГ).

Недостаток сна сам по себе неприятен, и не менее 1/3 взрослого населения ежегодно испытывают те или иные расстройства сна. Из тех, у кого наблюдаются нарушения сна, ~ 60 % жалуются на трудности засыпания, ~ 20 % — на трудности пробуждения, остальные — на те и другие расстройства [2].

Несмотря на огромное количество снотворных препаратов, фармакотерапия нарушений сна остается сложной проблемой. В настоящее время значительную часть препаратов, улучшающих сон, составляют производные бензодиазепина. Появление в 60-е годы прошлого века этого класса снотворных стало значительным шагом в лечении инсомний, однако создало определенные проблемы, среди которых: привыкание, развитие зависимости, необходимость постоянного увеличения суточной дозы, синдром “отмены”, возможное усиление проявлений синдрома апноэ во сне как результат миорелаксирующего действия бензодиазепинов и ухудшение показателей бодрствования (последнее в основном касается препаратов с длительным периодом полувыведения — > 15 ч) (А. М. Вейн, 1999).

Зопиклон — первый из снотворных препаратов циклопирролонового ряда. Зопиклон является небензодиазепиновым лигандом гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) хлор-ионного рецепторного комплекса, который усиливает проводимость ГАМКергических рецепторов. Показано, что препарат связывается с ГАМК-комплексом не в той части рецептора, с которой обычно связываются бензодиазепины. Зопиклон в отличие от бензодиазепинов связывается толь-

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Характеристики	Показатели
Средний возраст	53,3±11,2 лет
Пол	
Мужчины	19 (31,7 %)
Женщины	41 (68,3 %)
Средние значения САД/ДАД по данным суточного мониторирования АД (СМАД)	146,3±8,7 / 84,2±4,6 мм рт.ст.
ЧСС, мин	79,4±7,6
ИМТ, кг/м	31,4±2,7
Глюкоза крови, ммоль/л	6,7±0,8
ОТ	
Мужчины	106,8±4,3
Женщины	97,2±7,6
ОХС, ммоль/л	6,9±1,1
ХС ЛВП, ммоль/л	0,6±0,2
ХС ЛНП, ммоль/л	4,1±0,5
ТГ, ммоль/л	2,1±0,3

Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений.

ко с центральными рецепторами и не обладает сродством к периферическим бензодиазепиновым рецепторам.

Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта; его пиковая концентрация в плазме крови достигается через 100 мин, а порог снотворного действия — в пределах 30 мин после приема 7,5 мг. Время полувыведения зопиклона у взрослых составляет 5—6 ч. В пожилом возрасте накопление препарата в организме при длительном применении минимально. В сравнительных исследованиях зопиклон обеспечивает лучший снотворный эффект и меньше побочных реакций, чем нитразепам, триазолам, темазепам (традиционные бензодиазепиновые снотворные препараты) [3].

Материал и методы

В исследование включены 60 пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) и МС, средний возраст 53,3±11,2 лет. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Основанием для диагностики МС являлось сочетание основного критерия — АО (ОТ > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин) + 2 дополнительных фактора. К дополнительным факторам относили: повышение уровня глюкозы натощак > 6,1 ммоль/л; АД > 140/90 мм рт.ст.; снижение холестерина (ХС) ЛВП < 1,0 ммоль/л для мужчин и < 1,2 ммоль/л для женщин; повышение ТГ > 1,7 ммоль/л; повышение ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) > 3,0 ммоль/л.

Акцент на МС сделан на основании собственных предшествующих исследований, где было продемонстрировано, что при схожей тяжести симптомов энцефалопатии, тяжесть расстройств сна зависит от выраженности симптомов МС (степени ожирения, уровня АД).

Среди пациентов преобладали больные АГ II степени (ст.).

У 17 пациентов АД было стабильно повышено, из них 9 не лечились, 3 — изредка принимали антигипертензивные препараты (АГП). 5 больных лечились регулярно, однако целевой уровень АД (< 140/90 мм рт.ст.) не был достигнут.

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) была диагностирована у всех больных на основе общепринятых критериев (Е. В. Шмидт, Д. К. Лунев и др., 1976): ДЭ I стд. — у 22, ДЭ II стд. — у 38 больных.

У больных с последствиями ишемического инсульта в клинической картине преобладали симптомы очагового поражения нервной системы.

Развитию малых глубинных (лакунарных) инфарктов головного мозга у 13 больных с хроническими ЦВЗ и МС, как правило, предшествовали церебральные гипертензивные кризы и ДЭ.

У трети больных нарушение мозгового кровообращения (НМК) было единичным. Однако у остальных больных были получены сведения о повторных НМК.

Гипертрофия левого желудочка, диагностированная методом эхокардиографии (ЭхоКГ), выявлена у 54 (90 %) больных.

Экстракраниальные отделы сонных (СА) и позвоночных артерий (ПА) у больных с хроническими ЦВЗ и МС были изучены методами ультразвукового доплерографического исследования (УЗДГ) и дуплексного сканирования.

Признаки поражения магистральных артерий головы (МАГ) различной степени выраженности отмечались у большинства больных с хроническими ЦВЗ и МС. Наиболее частой формой поражения внутренних (ВСА) и ПА являлись гемодинамически незначимые стенозы. Нередко патологией ПА оказывалась их извитость.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга была выполнена всем больным хроническими ЦВЗ и МС. Изучались очаговые и диффузные изменения мозга, оценивалось состояние желудочков, борозд, Sylvianian щелей, подпаутинных пространств полушарий большого мозга.

Из 60 больных у 3 малый глубинный (лакунарный) инфаркт развился в бассейне правой средней мозговой артерии (СМА), у 1 — в бассейне левой СМА и у 9 малые глубинные (лакунарные) инфаркты были множественными и локализовались в обоих полушариях большого мозга.

По данным МРТ инфаркты локализовались в бассейне артерий каротидной системы, в глубоких отделах полушарий большого мозга и в бассейне артерий вертебрально-базиллярной системы, в оральных отделах ствола мозга; были малыми по величине (< 1 см).

Таблица 2

Динамика клинических показателей больных с МС без САС

Показатели	До лечения	После лечения	Δ%
Тревожность (балл)	12,2±1,9	8,2±2,8*	32
Депрессия (балл)	11,6±1,6	7,4±2,6*	36
Вегетативная дистония (балл)	36,1±3,2	26,4±3,0*	26
Качество сна (балл)	17,9±2,7	22,3±2,8*	24
САД мм рт.ст.	148±21	130±19*	12
ДАД мм рт.ст.	86±13	83±11	3

Примечание: * — различие показателей до и после лечения, $p < 0,05$; САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД; Δ — изменение показателя (%).

Малые глубинные (лакунарные) инфаркты были обнаружены в базальных ядрах, внутренней капсуле, белом веществе полушарий большого мозга. У больных с гипертонической ДЭ малые глубинные инфаркты были многочисленными (≥ 3 , до 14).

Для оценки состояния когнитивных функций была использована шкала Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein, 1975). При сумме баллов 29—30 состояние когнитивных функций соответствовало норме. Анализ данных MMSE показал, что у больных с гипертоническими малыми глубинными (лакунарными) инфарктами количество баллов колебалось от 24 до 30, т. е. нарушение когнитивных функций не достигало степени деменции. Наиболее частыми когнитивными нарушениями являлись расстройства, связанные с ухудшением краткосрочной памяти и концентрации внимания.

Вегетативные расстройства оценивались с помощью анкеты, разработанной в отделе патологии вегетативной нервной системы ММА им. И. М. Сеченова. Значения суммы баллов анкеты > 15 свидетельствуют о клинически значимых вегетативных нарушениях.

Психологическое тестирование включало оценку двух ведущих составляющих эмоциональных расстройств: тревожности и депрессии (Госпитальная шкала тревоги и депрессии — Hospital Anxiety and Depression Scale); (Zigmond AS, et al., 1983). Выраженность когнитивных нарушений определялась по шкале MMSE.

Жалобы на трудность засыпания, пробуждения в течение ночи, ранние пробуждения предъявляли все больные, включенные в исследование. Средняя продолжительность таких расстройств составила $16,7 \pm 4,8$ месяца. До включения в исследование,

ни один пациент не получал лекарственной терапии для коррекции сна.

Выбор препарата зопиклон был связан с его фармакодинамическими особенностями: отсутствием отрицательного влияния на дыхательную функцию во сне, а также хорошей сочетаемостью с АГП и вазоактивными средствами. Препарат был назначен в дозе 7,5 мг, однократно, на ночь за 30 мин. до сна, в течение 21 дня.

Эффективность терапии оценивали на основании субъективных и объективных методов исследования сна.

1. Субъективная оценка качества сна

Для исследования частоты и степени выраженности диссомнических проявлений у больных использовалась анкета субъективной оценки нарушений сна, разработанная в Сомнологическом центре МЗ РФ. В этой анкете больным предлагается оценить следующие параметры сна:

- длительность засыпания,
- длительность сна,
- количество пробуждений,
- качество сна,
- количество сновидений,
- качество утреннего пробуждения.

Оценка проводилась по 5-балльной рейтинговой шкале со стандартизированными критериями определения выраженности каждого из параметров, где минимальные значения соответствовали грубым проявлениям. После заполнения анкеты подсчитывали суммарный балл анкеты. Значения суммарного балла < 18 свидетельствовали о субъективно плохом качестве сна, > 22 — о хорошем качестве сна, в пределах 18—22 балла — о пограничном качестве сна.

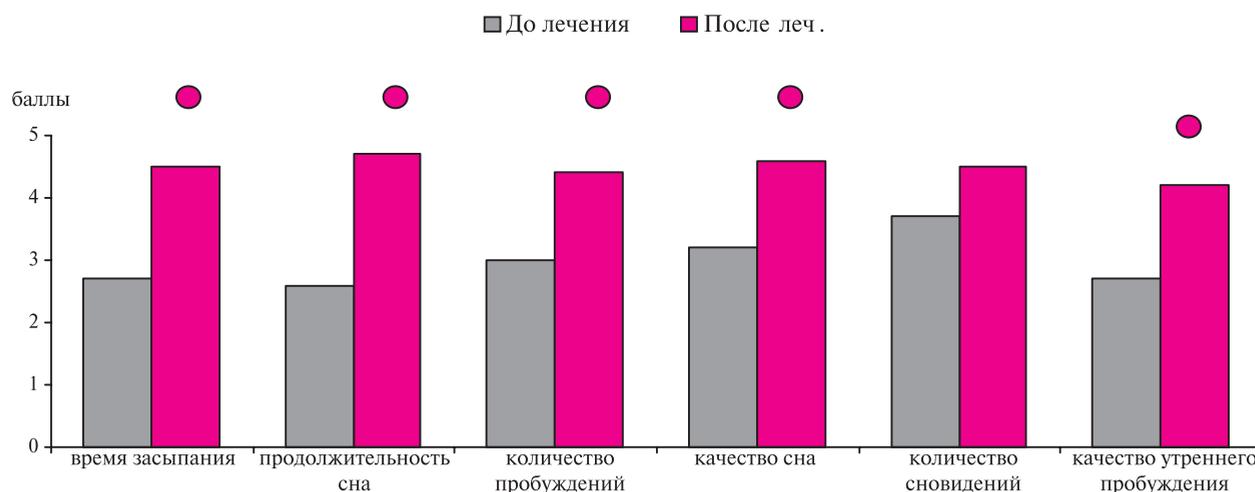


Рис. 1 Динамика субъективной оценки сна.

Динамика показателей сна

Показатели	До лечения	После лечения	$\Delta\%$
Индекс эффективности сна (%)	70,1 \pm 4,1	87,0 \pm 4,9*	24
Общая длительность сна (мин)	287 \pm 25	338 \pm 34*	18
Латентный период 1 std. (мин)	25,1 \pm 3,2	12,3 \pm 0,4*	52
Бодрствование внутри сна (%)	28,1 \pm 4,9	8,3 \pm 2,6*	71
1 std. сна (%)	24,2 \pm 4,8	19,6 \pm 2,1*	20
2 std. сна (%)	47,8 \pm 7,9	54,7 \pm 12,4*	14
Дельта-сон 3 и 4 std. (%)	8,5 \pm 2,2	8,9 \pm 4,1	4
Фаза быстрого сна (%)	11,2 \pm 3,9	15,7 \pm 3,8*	40
Индекс апноэ (апноэ/час)	8,4 \pm 1,1	8,7 \pm 3,3	3
Сатурация кислородом (%)	93,4 \pm 4,0	94,5 \pm 3,9	1

Примечание: * — различие показателей до и после лечения, $p < 0,05$, Δ — изменение показателя (%).

2. Объективная оценка параметров сна и событий во сне

Объективную оценку параметров сна давали по результатам полисомнографического исследования, включавшего параллельную регистрацию электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в центральных и затылочных отведениях в соответствии с международной системой 10 \times 20 (ЭЭГ), электроокулограммы (ЭОГ), электромиограммы подбородочной мускулатуры (ЭМГ). Идентификация фаз и стадий сна осуществлялись согласно международной классификации по атласу Rechtschaffen A, Kales A. Исследования проводились в обстановке, максимально приближенной к условиям обычного ночного сна пациента. Визуальной обработке подвергали каждый 30-секундный интервал (эпоха) полиграфической записи.

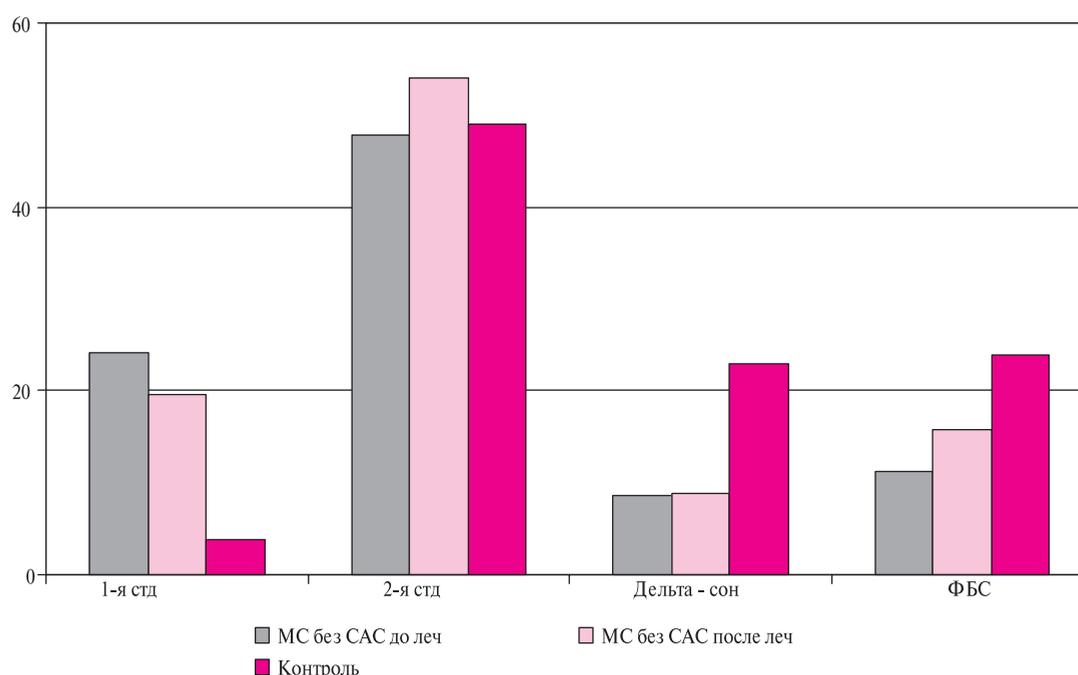
Статистический анализ клинических данных выполняли с использованием пакета прикладных программ "Statistica 6.0" (StatSoft, Inc., США). Количественные признаки с нормальным распределением описывались средними (M) и средне-квадратическими отклонениями (s), без нормального распределения — медианами (Me) и квартилями (Q1; Q3).

Для количественных признаков несвязанные группы сравнивали, используя тест Манна-Уитни. Динамику признаков в группах анализировали методами Вилкоксона. Для сравнения частот значений признаков в группах применялся критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

После лечения зопиклоном у больных была выявлена достоверная положительная динамика в виде снижения уровня тревожности и депрессии, уменьшения вегетативных расстройств, улучшения качества сна ($p < 0,05$). Влияния препарата в указанной дозе на показатели системного АД, частоту и выраженность дыхательных расстройств, уровень сатурации кислородом во сне отсутствовало (таблица 2).

После лечения зопиклоном все больные отметили достоверное улучшение качества сна: умень-



Примечание: САС — синдром апноэ во сне.

Рис. 2 Динамика архитектуры сна АС на фоне терапии зопиклоном.

шилось время засыпания, увеличилась продолжительность сна, снизилось количество пробуждений, уменьшилось количество тревожных сновидений, повысилось качество утреннего пробуждения, что отразилось в повышении суммарного балла качества сна по результатам анкетирования на 24 % ($p < 0,05$) (таблица 2 и рисунок 1).

По шкале Общей клинической оценки (SGI — Scale Global Impression) значительное улучшение общего состояния отметили 47 % пациентов, лечившихся зопиклоном, просто на улучшение общего состояния указали 37 % пациентов, 16 % не отметили заметной положительной динамики своего состояния.

Субъективное улучшение показателей сна на фоне лечения зопиклоном соответствовало достоверной положительной динамике объективных показателей сна по данным полисомнографии. В наибольшей мере улучшились показатели латентного периода 1 std. фазы медленного сна на 52 %, т. е. уменьшилось время засыпания; снизился показатель бодрствования во сне на 71 %, т. е. сон стал менее прерывистым ($p < 0,01$). Эти изменения сопровождались повышением индекса эффективности сна на 24 % ($p < 0,05$) (таблица 3, рисунок 2).

Существенные изменения на фоне лечения зопиклоном были связаны с архитектурой сна — представленности (%) его фаз и std. Особо следует отметить достоверное снижение представленности 1 std. фазы медленного сна на 20 %, в наибольшей степени измененной у больных до лечения, и увеличение представленности 2 std. фазы медленного сна на 14 % ($p < 0,05$). Данные изменения характеризовали повышение функциональной активности механизмов инициации и поддержания сна. После лечения изменился в сторону улучшения показатель представленности фазы быстрого сна на 40 % ($p < 0,01$), что свидетельствовало об улучшении адаптационной стресс-лимитирующей функции сна у таких больных.

На фоне лечения зопиклоном у 3 пациентов (5 %) возникло ощущение “металлического вкуса во рту” на 5—9 дни приема препарата, полностью исчезнувшего к 10 дню. Умеренная тошнота была зарегистрирована у 1 (1,7 %) пациента на протяжении 12—14 дня лечения. Эти побочные действия не приводили к существенному ухудшению самочувствия больных и прекращению приема препарата.

После прекращения терапии у 2 пациентов (3,3 %) наблюдался синдром отмены: 1-4 ночи пациенты испытывали трудности засыпания и повышенную сонливость днем.

Обсуждение

Применение зопиклона у больных с нарушениями сна без существенных расстройств дыхания

во сне и МС на фоне хронических ЦВЗ оказало положительное влияние на субъективные и объективные показатели сна. Эффект проявился повышением суммарного балла качества сна по результатам анкетирования и нормализацией архитектуры сна по данным полисомнографии. Субъективно пациенты отмечали ускорение засыпания, увеличение продолжительности сна, уменьшение количества пробуждений, повышение качества утреннего пробуждения. Это сопровождалось объективным повышением эффективности сна, уменьшением латентного периода 1 std. фазы медленного сна, снижением показателя бодрствования во сне, снижением представленности 1 std. и повышением представленности 2 std. фазы медленного сна, улучшением показателя фазы быстрого сна по данным полисомнографии.

Аналогичные результаты получены А. М. Вейном при исследовании 140 (52,5 % мужчин) больных инсомнией. Средний возраст больных составлял 45,6 года (16-83 года), МТ — 72,8 кг (38 -108 кг), длительность заболевания — 20,8 мес. (1 нед.-25 лет), частота эпизодов инсомнии — 5,7 раза в нед (1-7 раз). В течение 3 мес., предшествовавших исследованию, снотворные препараты принимали 59 % больных. Жалобы на трудности засыпания выявлены у 20,8 %, частые ночные пробуждения у 5 % и раннее утреннее пробуждение — у 8,3 % больных. Во всех остальных случаях жалобы присутствовали в различных комбинациях. После 10-дневного курса лечения зопиклоном улучшались как субъективная оценка сна, так и его объективная структура.

Данные изменения характеризовали повышение функциональной активности механизмов, связанных с инициацией и поддержанием сна, что улучшало адаптационную стресс-лимитирующую функцию сна у больных и уменьшало выраженность психо-вегетативных расстройств: снижению уровней тревожности, депрессии и вегетативных расстройств. Схожие результаты получены в исследовании Hemmeter U, et al. [3]. В этом исследовании назначали зопиклон (7,5 мг), темазепам (20 мг) и плацебо 12 пожилым добровольцам (средний возраст 65,9 лет) в условиях двойного слепого исследования. Каждую ночь у больных регистрировали ЭЭГ и проводили тесты для оценки когнитивной функции. Результаты исследования показали, что после приема зопиклона продолжительность сна значительно увеличилась по сравнению с другими препаратами. Улучшилось также качество сна. Авторы сделали заключение о высокой эффективности зопиклона у пожилых больных.

Применение зопиклона для лечения нарушений сна, протекавших преимущественно по типу психофизиологической инсомнии, было безопасно, т. к. не сопровождалось увеличением частоты и дли-

тельности расстройств дыхания во сне. Это связано с отсутствием миорелаксирующего действия у препарата.

На фоне терапии зопиклоном пациенты не жаловались на снижение активности, сонливость в дневное время, ухудшение концентрации внимания. Напротив, отмечали улучшение качества утреннего пробуждения, что связано с фармакокинетическими особенностями зопиклона — быстрой элиминацией.

Таким образом, зопиклон является высокоэффективным и безопасным средством лечения инсомнических нарушений у больных с МС на фоне хронических ЦВЗ без выраженных расстройств дыхания во сне.

Литература

1. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356—9.
2. П. В. Морозов Нарушение сна и зопиклон. Обзор по материалам отечественной и зарубежной научной прессы. *Псих психофармакотер* 2003; 5(2): 84—7.
3. Hemmeter U, Muller M, Bischof R, et al. Effect of zopiclone and temazepam on sleep EEG parameters, psychomotor and memory functions in healthy elderly volunteers. *Psychopharmacology* 2000; 147(4): 384—96.

Заключение

Применение гипнотика зопиклона у больных с психофизиологической инсомнией ускорило засыпание, увеличило продолжительность сна, уменьшило количество пробуждений, повысило качество утреннего пробуждения. Это сопровождалось объективным повышением эффективности сна, уменьшением латенции ко сну, снижением показателя бодрствования во сне, снижением представленности 1 std. и повышением представленности 2 std. фазы медленного сна, улучшением показателя фазы быстрого сна по данным полисомнографии. Влияние зопиклона на степень выраженности дыхательных расстройств во сне отсутствовало.

Поступила 09/02—2010

Ацетилсалициловая кислота как антитромбоцитарное средство: какие лекарственные формы препарата предпочтительны с позиций доказательной медицины?

О.В. Аверков

Российский университет дружбы народов. Москва, Россия

Acetylsalicylic acid as an anti-platelet agent: what forms should be used, according to evidence-based medicine?

O.V. Averkov

Russian Peoples` Friendship University. Moscow, Russia

В аналитической статье приведены рассуждения о доказательствах эффективности, плюсах и минусах одного из наиболее изученных антитромбоцитарных средств – ацетилсалициловой кислоты (АСК). Убедительные положительные результаты клинических испытаний и, так называемая, “желудочная токсичность” АСК – Аспирин, вместе с необходимостью длительного применения препарата в качестве антиагреганта, стали основанием появления различных лекарственных форм Аспирин: растворимых, с контролируемым высвобождением, покрытых кишечных, локальных (накожных), буферных, а также комбинированных средств, сочетающих в себе АСК и вещества с антацидным эффектом. К настоящему времени наиболее убедительные доказательства шадящего действия на слизистую желудка получены для покрытых кишечных форм Аспирин. Особенности биодоступности, различия в лабораторных эффектах, желудочно-кишечной переносимости и безопасности различных форм Аспирин не могут быть окончательной мерой при выборе препарата. Финальным критерием целесообразности применения какой-либо из многочисленных форм АСК могут быть, прежде всего, данные о способности снижать риск событий, предотвращению которых должно способствовать назначение препарата. В многочисленной доказательной базе Аспирин, как антитромбоцитарного средства, большая часть информации пришла из результатов исследований, выполненных с обычной АСК. Убедительные аргументы в пользу применения, в т.ч. данные о снижении смертности, есть у покрытых кишечных форм этого препарата. У других “улучшенных” форм Аспирин, включая буферные, растворимые и комбинированные с антацидом, доказательства эффективности подобного уровня отсутствуют и их предлагают использовать лишь на основании схожести лабораторных эффектов и ожидаемой меньшей “желудочной токсичности”.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, антиагреганты, вторичная и первичная профилактика.

This analytic paper reviews the evidence on effectiveness, benefits and limitations of one of the best-studied anti-platelet agents – acetylsalicylic acid (ASA). The results of clinical trials, together with so called “gastro-toxicity” of ASA, or Aspirin, and a need for long-term anti-platelet therapy, were the basis for development of various Aspirin forms – soluble, with controlled release, enteric-coated, local (cutaneous), buffer, and combined (Aspirin plus antacids). Currently, the minimal gastro-toxicity has been demonstrated for enteric-coated forms. Specifics of bio-availability, laboratory effects, gastro-intestinal tolerability, and safety could not be the main criteria for choosing a medication form. The choice of an ASA form is defined by the evidence on risk reduction by this form. The extensive evidence on Aspirin as an anti-platelet agent has been obtained in clinical trials using standard ASA. For enteric-coated ASA forms, the evidence on end-point reduction, including mortality reduction, is also available. For other “improved” Aspirin forms, such as buffer, soluble and combined, this evidence is lacking; therefore, their choice could be based only on similarity of laboratory effects and expected lower gastro-toxicity.

Key words: Acetylsalicylic acid, anti-aggregants, secondary and primary prevention.

Атеротромбоз по праву считают морфологической основой инфарктов миокарда (ИМ) и мозга, других ишемических и некротических осложнений атеросклероза. Многие из этих событий несут в себе прямую или отсроченную угрозу для жизни больных атеросклерозом. Именно поэтому эффективные антитромботические вмешательства являются обязательным элементом лечения больных с острыми и хроническими проявлениями атеросклероза. Основу подобного лечения составляют антитромбоцитарные препараты, представленные в абсолютном большинстве показаний ацетилсалициловой кислотой (АСК) или комбинацией АСК с другими дезагрегантами.

Требования к эффективному медикаментозному вмешательству в современной доказательной медицине достаточно просты. Предлагаемое средство должно предотвращать события, угрожающие жизни, а его побочные действия, в свою очередь, не должны угрожать жизни и ограничивать переносимость препарата. Окончательной мерой эффективности и безопасности является влияние любого вмешательства на смертность.

В современной медицине объективные доказательства эффективности и безопасности лекарства получают в специально организованных, рандомизированных, плацебо-контролируемых, сравнительных исследованиях. В основе статистического подтверждения “неслучайности” полученных доказательств лежит участие в подобных исследованиях тысяч, а иногда и десятков тысяч больных.

Сам факт существования такого термина как “эра аспирина” указывает на значимое место этого препарата в предотвращении осложнений атеросклероза. Многократно доказанная эффективность АСК привела к тому, что любое средство, предлагаемое в качестве антитромбоцитарных препаратов, в исследованиях по выяснению целесообразности его применения сравнивается не с “контролем”, а с АСК. В последние годы замысел исследований по оценке антитромбоцитарных препаратов все чаще предусматривает сравнение двух групп больных: получающих АСК и получающих АСК в сочетании с новым дезагрегантом. Другими словами, лечение АСК признано бесспорным эталоном в предотвращении осложнений атеросклероза с помощью средств, влияющих на тромбоцитарное звено гемостаза.

В конце прошлого века объединенный анализ исследований, посвященных оценке эффектов дезагрегантов при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, и, прежде всего, при разных клинических проявлениях атеросклероза, показал возможность влияния на риск развития ишемических событий, таких как смерть от сердечных причин, ИМ и ишемический инсульт. Относительный риск суммы этих событий под влиянием дезагрегантов снижался в среднем на четверть [1]. Самым популярным

средством в исследованиях, вошедших в мета-анализ Antiplatelet Trialist' Collaboration, была АСК. При наличии более чем убедительных доказательств целесообразности антитромбоцитарной терапии (АТТ), полученных при оценке многих дезагрегантов, в итоге объединенного анализа к применению при изучавшихся состояниях рекомендована была только АСК [1]. Повторный объединенный анализ ~ 200 исследований, включавших > 140 тыс. разных больных высокого риска, добавил к имевшимся ранее показаниям для АТТ острый ИИ, периферический атеросклероз и стабильную стенокардию. При этом АСК так и осталась основным препаратом для большинства клинических состояний, требующих применения антитромбоцитарных препаратов [2]. Главным достоинством АСК оказалась его универсальность. В исследованиях получены основания для ее использования при острых состояниях, вызванных атеротромбозом: ИМ, нестабильной стенокардии (НС), ишемическом инсульте, и для длительного применения в качестве средства вторичной профилактики: после перенесенного ИМ, ишемического инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения (НМК).

Конец XX века и начало XXI прошли под знаком создания многочисленных рекомендательных документов, разработанных группами экспертов и призванных облегчить деятельность практических врачей. Не избежало подобной участи и АТТ, отношение к различным элементам которого сформулировано группой экспертов Европейского Кардиологического общества в 2004г [3]. Подобного рода документы создаются на основании результатов крупных исследований, мета-анализов, объединяющих данные нескольких исследований, а иногда и менее надежных источников. Представленные итоговые таблицы вышеупомянутого документа, показывают, что основу АТТ при всех известных показаниях к подобному лечению по прежнему составляет АСК (таблицы 1 и 2), а изменения, добавленные в таблицы автором статьи, на основании результатов исследований, опубликованных после 2004г, касаются лишь препаратов, которые следует сочетать с Аспирином.

Плюсы и минусы Аспирина

По своим основным характеристикам Аспирин соответствует основным требованиям, предъявляемым к антитромбоцитарному препарату, используемому для предотвращения осложнений атеросклероза. Он прост в применении, в т.ч. длительном, доступен по цене, имеет доказательства бесспорного преобладания ожидаемой пользы над возможным риском и требует минимального, в т.ч. лабораторного, контроля, однако, как и любой эффективный препарат, Аспирин не лишен недостатков. Принято считать, что Аспирин угнетает лишь один из мно-

Таблица 1

Рекомендации по использованию антитромбоцитарных средств при различных клинических проявлениях коронарной болезни сердца [3]

Клиническое проявление	Рекомендовано	Примечания	
Стабильная стенокардия	Аспирин	-	1A
	клопидогрел	как альтернатива Аспирину	1C
ОКС без подъема ST с ЧКВ	Аспирин	-	1A
	A + клопидогрел	лучше чем один Аспирин	1A
	в/в бл. GP IIb/IIIa	перипроцедурное использование	1A
ОКС без подъема ST Без ЧКВ	Аспирин	-	1A
	A + клопидогрел	лучше чем один Аспирин	1B
	в/в бл. GP IIb/IIIa	тирофибан или эптифибатид	2A
ОКС с подъемом ST С ЧКВ	Аспирин	-	1A
	A + празугрел +	-	1B
	в/в бл. GP IIb/IIIa	абциксимаб	1A
ОКС с подъемом ST Без ЧКВ	Аспирин	-	1A
	A + клопидогрел	лучше чем один Аспирин	1A
После ИМ	Аспирин	-	1A
	клопидогрел	как альтернатива Аспирину	1A
После КШ	Аспирин	-	1A
	Аспирин	-	1A
Плановое ЧКВ	Аспирин	-	1A
	A + клопидогрел	в случае стентирования	1A
	A + тиклопидин?	в случае стентирования	1A
	в/в бл. GP IIb/IIIa	2 класс у стабильных больных	2A

Примечание: В правой колонке – класс (цифра) и уровень (буква) доказательств; А – аспирин, КШ – коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, бл. GP IIb/IIIa – блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов.

жества (> 90) механизмов активации тромбоцита, а именно тромбоксан-зависимый. Наличие других “свободных” путей активации, по мнению сторонников “усиления” действия Аспирин или его замены на другие антитромбоцитарные препараты, служит одним из объяснений развития ишемических событий на фоне использования Аспирин.

Другим “слабым” местом Аспирин считают так называемую “резистентность” к Аспирину у 15-30% пациентов. Долгое время поводом для дискуссий были косвенные указания на способность Аспирин ослаблять положительное влияние на течение сердечной недостаточности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ингибиторов АПФ). Среди других, важных с практической точки зрения, контраргументов Аспирин – свойственные ему желудочно-кишечные побочные действия, прежде всего – увеличение риска кровотечений.

Насколько серьезны “недостатки” Аспирин?

С позиций врача, применяющего Аспирин на практике, принципиально важно следующее. Даже если считать, что Аспирин угнетает всего один путь активации тромбоцита, и это угнетение – единственный механизм действия при атеросклерозе и его осложнениях, существуют доказанные клинические последствия этого угнетения в виде снижения риска смерти, ИМ и ишемического инсульта. Все это заставляет считать циклооксигеназный путь активации тромбоцита одним из важнейших, и подавлять его наиболее изученным средством –

Аспирин. Тем не менее, лабораторные эффекты Аспирин, в основном его влияние на агрегацию тромбоцитов (АТр), включают снижение не только АТр, вызванной арахидоновой кислотой, но и уменьшение степени АТр при использовании таких индукторов как коллаген, аденозиндифосфат, малые концентрации тромбина и адреналин. Наиболее простым объяснением участия Аспирин в подавлении АТр, вызванной основными индукторами, является вовлечение циклооксигеназного механизма в различные пути активации тромбоцита (рисунок 1). Не следует забывать о том, что существует достаточно фактов для того, что бы связывать положительный клинический эффект Аспирин не только с его влиянием на активацию тромбоцита, но и с его противовоспалительными свойствами, способ-

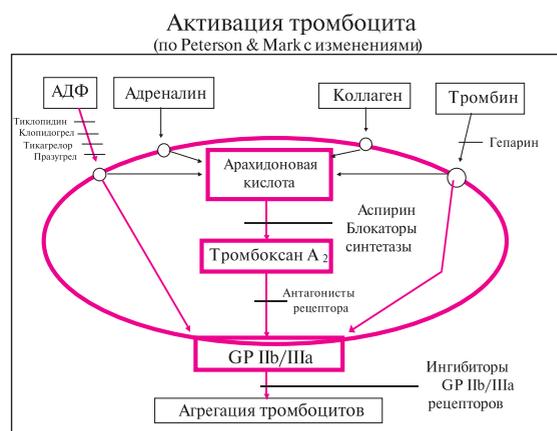


Рис. 1 Механизмы активации тромбоцитов и место действия основных антитромбоцитарных средств.

Таблица 2

Рекомендации по использованию антитромбоцитарных средств при различных состояниях, отличных от коронарной болезни сердца [3]

Клиническое проявление	Рекомендовано	Примечания	
Острые НМК или ПНМК	Аспирин		1A
НМК или ПНМК в прошлом	Аспирин клопидогрел	как альтернатива Аспирину	1A 1A
Периферический атеросклероз	Аспирин клопидогрел	как альтернатива Аспирину	1C 1A
Первичная профилактика:			
Сахарный диабет	Аспирин		2B
Артериальная гипертензия	Аспирин		2A
Мерцательная аритмия	Аспирин	При промежуточном риске, а при высоком риск только у тех, кто не подходит для лечения варфарином	1A
Болезни клапанов	Аспирин	При ревматическом поражении клапанов у тех, кто не подходит для варфарина	1B
Оперированные клапаны	Аспирин	В сочетании с варфарином при механических клапанах	2B

Примечание: В правой колонке – класс (цифра) и уровень (буква) доказательств.

ностью уменьшать реперфузионное повреждение и влиять на показатели свертываемости крови.

В вышеупомянутом втором мета-анализе [2] было выполнено сравнение частоты неблагоприятных исходов (сумма смертей, ИМ и инсультов) при использовании наиболее изученных антитромбоцитарных препаратов: клопидогрела, тиклопидина, дипиридамола, трифлузала, ридогрела, индobufена и сульфинпиразона, Аспирина. Оказалось, что единственным средством, способным хотя бы формально рассматриваться в качестве более эффективной альтернативы Аспирину с позиций доказательной медицины можно считать только клопидогрел.

Не следует забывать, что эффективное усиление АТТ (в дополнение к Аспирину) практически невозможно без увеличения риска геморагических осложнений. В подобных попытках усилить действие Аспирина с помощью новых антитромбоцитарных препаратов основной задачей исследователей становится поиск доз и способов применения этих средств, обеспечивающих приемлемое соотношение эффективность/безопасность. В качестве примеров сравнительно удачного с этой позиции сочетания Аспирин с другим дезагрегантом можно привести использование клопидогрела при острых коронарных синдромах (ОКС) и мерцательной аритмии, парентеральное применение блокаторов тромбоцитарных гликопротеинов IIb/IIIa для профилактики осложнений внутрикоронарных вмешательств и использование высокой дозы дипиридамола в пролонгированной форме при ишемическом инсульте. В примерах с клопидогрелом и блокаторами гликопротеиновых рецепторов увеличение риска геморагических осложнений, включая серьезные кровотечения, при присоеди-

нении к Аспирину клопидогрела или БГП IIb/IIIa было статистически значимым. Оно признано “приемлемой платой” за убедительное снижение риска ишемических осложнений.

Понятие “резистентность к Аспирину” и до настоящего времени продолжает обсуждаться. Этот термин используется для описания нескольких феноменов, среди которых неспособность Аспирина предотвращать тромботические осложнения, увеличивать время кровотечения, оказывать ощутимый эффект на лабораторные показатели функции тромбоцитов. Среди потенциальных причин резистентности к Аспирину С. Patrono предлагает (в порядке значимости): неспособность больных следовать предписанному лечению (noncompliance); конкурентное взаимодействие Аспирина с нестероидными противовоспалительными средствами; наличие внутритроцитарных источников образования тромбосана А₂ (моноциты и макрофаги). Две из трех возможных перечисленных причин, потенциально предотвратимы. Простейшие мероприятия в виде контроля за приемом препарата и выяснения подробностей сопутствующей терапии способны существенно уменьшить частоту “резистентности к Аспирину”.

Какаясь возможным взаимодействием Аспирина и ингибиторов АПФ, следует отметить, что если такое взаимодействие и существует, оно не столь значительно, что бы отказываться от использования Аспирина. С практической точки зрения важно, что влияние Аспирина на синтез простаглицлина в эндотелии, а, значит и на возможное опосредованное простаглицлином действие ингибиторов АПФ, является дозозависимым. Следовательно, в случае сочетанного назначения ингибиторов АПФ и Аспирина, последний следует использовать в минимальных эффективных дозах.

Тезис противников Аспирина о неприемлемом профиле безопасности и переносимости этого препарата также нуждается в разъяснении. Основными побочными эффектами Аспирина не без оснований считаются желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК). Потенциально опасны желудочные и кишечные кровотечения. Наглядный подход к оценке значения ЖКК, вызванных Аспирином у больных с различным риском ишемических событий, предложен С. Patrono, известным экспертом в области антитромбоцитарных препаратов, и, прежде всего, Аспирина. Во главу концепции положены сведения о том, что во взрослой популяции людей, считающихся здоровыми, возникает 1 случай ЖКК на 1 тыс. чел./год. Использование Аспирина риск этого кровотечения удваивает, причем увеличивает его в одинаковой степени у здоровых лиц и больных атеросклерозом. Дальнейшее решение о целесообразности использования Аспирина с профилактической целью определяется риском ишемических осложнений. Там, где риск этих осложнений сравнительно низок — здоровые люди с факторами риска, больные артериальной гипертонией, положительный эффект Аспирина (снижение риска ишемических событий) оказывается сопоставимым с риском кровотечения. В случае более высокого риска — стабильная и нестабильная стенокардия, перенесенный в прошлом ИМ, 1-2 новых случая кровотечения у 1 тыс. больных, принимающих Аспирин, оказываются вполне приемлемой платой за предотвращение десятков новых сосудистых событий. К настоящему времени имеется достаточно информации для сомнений в приписываемой Аспирину “желудочной токсичности”. Дело в том, что значительная часть данных о побочных действиях Аспирина накоплена в тот период, когда для предотвращения осложнений атеросклероза использовались относительно высокие дозы препарата. Собранные к началу 90-х годов прошлого века данные о распространенности его дозозависимых побочных действий, позволяют утверждать, что в случае применения относительно низких доз Аспирина ≤ 325 мг/сут., увеличение риска кровотечений и побочных действий, требующих отмены препарата, оказывается приемлемым для большинства клинических состояний. Косвенное указание на возможность снижения риска кровотечений при назначении Аспирина в рамках рекомендуемых “кардиологических” доз представлено в результатах исследования CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) [4]. У больных с ОКС без подъемов сегмента ST использование Аспирина в дозе 75-100 мг/сут. при сравнении с больными, принимавшими препарат в дозе 200-325 мг/сут., частота кровотечений оказалась вдвое меньшей. Эти данные, в сочетании с информацией о сходной эффективности доз Аспирина 75-150 мг/сут. и 160-325 мг/сут., полученной во втором мета-анализе



Рис. 2. Частота эрозий на слизистой желудка при сравнении краткосрочного применения разных форм и доз Аспирина [9].

АТТ, позволяют считать, что оптимальная доза Аспирина, способная обеспечить приемлемое соотношение пользы и риска, находится в пределах 75-150 мг/сут. и может считаться вполне безопасной.

Почему понадобились “улучшенные” формы Аспирина?

Так называемая “желудочная токсичность” Аспирина и необходимость длительного применения препарата в качестве антиагреганта стали основанием для фармакологических манипуляций с ним. Следствием этих манипуляций стало появление растворимых форм, форм с контролируемым высвобождением [5], покрытых кишечных (ПК), локальных (накожных) [6] и, так называемых, буферных форм. К применению с профилактической целью предложены комбинированные препараты, сочетающие в себе АСК и антациды (например, гидроокись магния). Ряд изменений (контролируемое высвобождение и накожные формы) призваны уменьшить гастротоксическое действие АСК за счет относительно избирательной блокады синтеза тромбоксана A_2 тромбоцитами и минимального влияния на образование сосудистых и желудочных простаноидов. Считается, что препараты АСК, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, могут быть менее гастротоксичны из-за ослабления прямого раздражающего действия кислоты на слизистую оболочку желудка. Сходный механизм уменьшения негативного действия Аспирина на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) предложен для обоснования использования комбинации препарата с гидроокисью магния.

К настоящему времени наиболее убедительные доказательства более щадящего действия на слизистую желудка получены для ПК форм Аспирина. В небольшом эндоскопическом исследовании у бессимптомных больных, длительно принимавших АСК, эрозии на слизистой желудка были отмечены у 90% больных, получавших обычную АСК, и у 60%, принимавших препарат в виде ПК формы [7]. При

эндоскопической оценке краткосрочных эффектов обычных и ПК форм Аспирина преимущество последней продемонстрировано в 5 исследованиях [8]. Результаты некоторых подобных исследований выглядят более чем убедительными (рисунок 2) [9].

Очевидно, что подходы, предлагаемые с целью “гастропротекции”, не могут свести на нет негативное влияние Аспирина на слизистую желудка. Возможно поэтому, в большинстве исследований по сравнению ПК и обычной форм Аспирина не удалось обнаружить разницы по частоте ЖКК. Тем не менее, в исследовании, сравнивая ПК таблетки Аспирина (325 мг) с обычными (325 мг), зарегистрирована достоверно меньшая кровопотеря через ЖКТ [10]. “Гастропротективные” свойства ПК форм Аспирина способны в той или иной степени ослабить его ulcerогенное влияние. Объяснение этому в том, что при назначении каждой из этих форм, неизбежно возникает системное ингибирование циклооксигеназы и следующее за этим “ulcerогенное” изменение баланса простаноидов слизистой желудка. Возможно поэтому в большинстве исследований с наиболее изученной ПК формой Аспирина “желудочная токсичность” оказывалась хуже, чем у плацебо [9], а частота ЖКК была сопоставима с таковой при приеме обычных форм препарата [11]. Сомнения в целесообразности ПК форм Аспирина может усилить информация о худшей, чем у обычного Аспирина, биодоступности [12]. Однако это феномен если и существует, то способен повлиять лишь на время наступления эффекта от приема первой дозы препарата. Эту проблему легко решить разжевыванием ПК таблетки Аспирина или использованием для первого приема обычных форм препарата.

Принципиально важно, что даже при допущении о сопоставимой с обычным Аспирином безопасности, “улучшенные”, прежде всего ПК формы препарата, могут иметь преимущество за счет лучшей переносимости, которая в итоге, может повлиять на эффективность, приводя к меньшей частоте прекращения приема препарата. Косвенным доказательством этого предположения служат результаты крупного, проспективного, эпидемиологического исследования с участием 577 немецких врачей [13]. Особенностью исследования была регистрация не только “крупных” (кровотечения), но “малых” (изжога, составляющие синдрома диспепсии) желудочно-кишечных эффектов Аспирина (Аспирин® Кардио, Байер Шеринг Фарма, Германия), которые определяют переносимость препарата и степень следования предписанному лечению. В исследование были включены 1156 кардиологических больных, изначально получавших ПК форму Аспирина® Кардио и 1570 больных, у которых Аспирин в обычной форме был заменен на ПК Аспирин® Кардио. В ходе наблюдения выявлено существенное снижение частоты симп-

томов диспепсии после замены обычного Аспирина на ПК форму. В начале исследования среди больных, принимавших обычный Аспирин, на изжогу жаловались 37,6% больных, а в дальнейшем, на фоне приема ПК формы Аспирина® Кардио, число таких больных уменьшилось до 19,1% через 3 мес. и до 10,5% через 2 года лечения.

У какой из “улучшенных” форм Аспирина есть своя “доказательная база”?

Рассуждая об особенностях биодоступности, различных лабораторных (дезагрегантных) эффектах, желудочно-кишечной переносимости и даже безопасности различных форм Аспирина, следует помнить, что окончательным критерием целесообразности применения какой-либо из этих форм могут быть только данные о способности убедительно влиять на риск тех событий, предотвращению которых должно способствовать назначение препарата. Речь идет, прежде всего, о снижении риска развития ИМ и ишемического инсульта, а окончательной мерой пользы препарата, учитывающей и безопасность его применения, может служить статистически значимое снижение смертности. При использовании ПК форм были получены наиболее впечатляющие результаты за всю историю изучения профилактического действия АСК на сердечно-сосудистую систему.

Подобный эффект был убедительно продемонстрирован у больных с подозрением на ИМ в исследовании ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) [14]. Используя Аспирин в дозе 162 мг/сут. в виде ПК формы¹, в течение всего 5 нед. у 4300 больных удалось предотвратить > 100 смертельных исходов. Для предотвращения одного смертельного исхода оказалось необходимым подвергнуть лечению Аспирином всего 40 больных. Применение препарата сопровождалось почти двукратным снижением частоты нефатальных рецидивов ИМ и ишемического инсульта (рисунок 3). По способности снижать риск смерти при ИМ применение этого средства оказалось сопоставимым с тромболитической терапией стрептокиназой, а их сочетанное использование дополнительно влияло на смертность. Более того, 5-недельное применение Аспирина не привело к статистически значимому увеличению риска крупных кровотечений (рисунок 3) и геморрагического инсульта, даже тогда, когда Аспирин применяли одновременно со стрептокиназой. Разница в смертности в пользу Аспирина в виде ПК формы (в сравнении с плацебо), сохранялась и при 10-летнем наблюдении за больными, участвовавшими в ISIS-2 (рисунок 4) [15]. Примечательно, что больные из этого исследования составили абсолютное

¹ Исключение составил первый прием, когда таблетку Аспирина, для более быстрого наступления эффекта, следовало разжевать

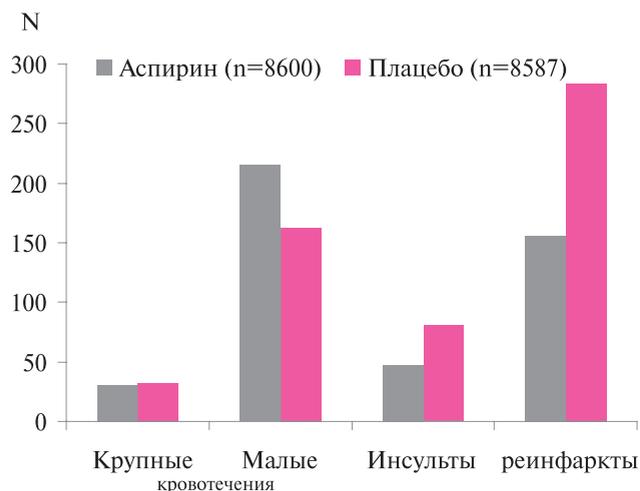


Рис. 3 Кровотечения и несмертельные ишемические события в исследовании ISIS-2. Наблюдение 5 нед. [14]

большинство случаев, на основании изучения которых в мета-анализах Antiplatelet Trialists' Collaboration [1] и Antithrombotic Trialists' Collaboration [2] были получены доказательства пользы АТТ при ОИМ.

В достаточно многочисленных и во многом успешных попытках доказать необходимость применения Аспирина для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий только один раз было зарегистрировано положительное влияние препарата на смертность [16]. В этом исследовании использовалась ПК форма Аспирина® Кардио. 4495 человек с хотя бы одним из традиционных факторов риска ишемической болезни сердца – возраст > 65 лет, артериальная гипертония, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, ожирение, преждевременное развитие ИМ у ближайших родственников, в открытую были рандомизированы к приему 100 мг Аспирина® Кардио или в группу сравнения. За 3,5 года вмешательства среди 2226, принимавших АСК от сердечно-сосудистых причин умерли 17 человек, а среди 2269 в группе контроля от этих причин умер 31 пациент – снижение риска на 44% ($p < 0,05$). Статистически незначимое преимущество в группе АСК было отмечено и по частоте инсультов и проходящих НМК, ИМ, новых случаев развития стенокардии и периферического атеросклероза. Достигалось это преимущество ценой большей вероятности развития кровотечений, в основном ЖКК: 17 в группе вмешательства и 5 в группе контроля.

Известно, что в многочисленной доказательной базе для АСК, как антитромбоцитарного препарата, влияющего на риск ишемических событий, большую часть информации получили из результатов исследований, выполненных с обычной АСК.

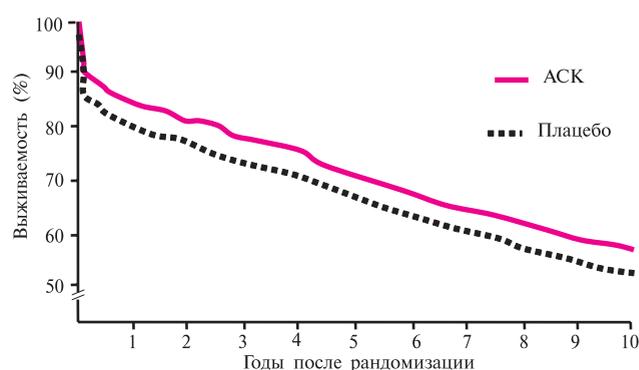


Рис. 4 Выживаемость больных при сравнении АСК и плацебо у больных ИМ в исследовании ISIS-2 (наблюдение до 10 лет, препарат применялся первые 5 нед). [15]

Убедительные аргументы в пользу применения, в т.ч. и данные о снижении смертности, имеют место у ПК форм этого препарата [14,16]. У других “улучшенных” форм Аспирина, включая буферные, растворимые и комбинированные с антацидом, доказательства эффективности подобного уровня отсутствуют. Их предлагают для использования лишь на основании схожести лабораторных эффектов и ожидаемой меньшей “желудочной токсичности”. Косвенным подтверждением нецелесообразности использования комбинации “Аспирин + антацид”, является тот факт, что ни один подобный препарат не одобрен для применения крайне щепетильной американской FDA (Food and Drug Administration).

Заключение

По своим характеристикам Аспирин соответствует основным требованиям, предъявляемым к анти-тромбоцитарным препаратам, используемому для лечения и предотвращения острых проявлений атеротромбоза, отдаленных ишемических последствий атеросклероза и связанных с ними смертельных исходов. Доказательства эффективности и безопасности Аспирина как анти-тромбоцитарного препарата получены в результатах крупных, рандомизированных, контролируемых исследований, выполненных в основном с обычной лекарственной формой этого препарата. Неоднократные подобные доказательства, в т.ч. указания на статистически значимое снижение смертности, есть и у ПК форм Аспирина. Другие “улучшенные” формы Аспирина в крупных клинических исследованиях не изучались, подтверждений эффективности должного уровня не имеют и предлагаются для использования лишь на основании схожести лабораторных эффектов и предполагаемой меньшей “желудочной токсичности”.

Литература

1. Antiplatelet Trialist' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
2. Antiplatelet Trialist' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
3. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. *Eur Heart J* 2004; 25: 166-81.
4. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events trial investigators. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
5. Clarke RJ, Mayo G, Price P, Fitzgerald GA. Suppression of thromboxane A2 but not systemic prostacyclin by controlled-released aspirin. *N Engl J Med* 1991; 325: 1137-41.
6. Keimowitz RM, Pulvermacher G, Mayo G, Fitzgerald DJ. Aspirin and platelets: transdermal modification of platelet function: a dermal aspirin preparation selectively inhibits platelet function; a dermal aspirin preparation selectively inhibits platelet cyclooxygenase and preserve prostacyclin biosynthesis. *Circulation* 1993; 88: 556-61.
7. Jaszewsky R. Frequency of gastroduodenal lesions in asymptomatic patients on chronic aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 10-3.
8. Walker J, Robinson J, Stewart J, et al. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6(4): 519-22.
9. Cole AT, Hudson N, Liew LC, et al. Protection of human gastric mucosa against aspirin-enteric coating or dose reduction? *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(2): 187-93.
10. Savon J, Allen ML, DiMarino AJ Jr, et al. Gastrointestinal blood loss with low-dose (325 mg) plain and enteric-coated aspirin administration. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 581.
11. Kelly JP, Kaufman DW, Jugelon JM, et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413.
12. Hawthorne AB, Mahida YR, Cole AT, Hawkey CJ. Aspirin-induced gastric mucosal damage; prevention by enteric-coating and relation to prostaglandin synthesis. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 77-83.
13. 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.
14. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
15. Baigent C, Collins R, Appleby P, et al. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomized comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. *BMJ* 1998; 316: 1337-43.
16. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89-95.

Поступила 28/01-2009

Дисфункция артериального эндотелия и ее значение для оценки прогноза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями

Г.Н. Соболева*, В.К. Федулов, Ю.А. Карпов

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ "РКНПК Минздравсоцразвития". Москва, Россия

Arterial endothelial dysfunction and its role for prognosis assessment in cardiovascular patients

G.N. Soboleva*, V.K. Fedulov, Yu.A. Karpov

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Представлены результаты нескольких крупных, клинических исследований, посвященных изучению прогностического значения эндотелиальной дисфункции в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Изучение прогностической значимости инвазивной оценки вазомоторной функции эндотелия коронарных артерий (КА) продемонстрировало, что этот показатель является независимым предиктором спонтанно развивающихся сердечно-сосудистых событий, включая сердечную смерть, инфаркт миокарда и нарушения мозгового кровообращения, после поправки на наличие ишемической болезни сердца и других сердечных факторов риска. Согласно другим исследованиям дисфункция КА является наиболее важным фактором, сопряженным с цереброваскулярными событиями. Неинвазивное определение вазомоторной функции эндотелия в предоперационном периоде, может быть использовано в качестве независимого предиктора послеоперационных сердечно-сосудистых и церебральных событий.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, жесткость сосудов, поток-зависимая вазодилатация, ишемическая болезнь сердца.

The review presents the results of some large-scale clinical trials on the prognostic value of endothelial dysfunction, as a predictor of cardiovascular events. Coronary endothelial function, assessed invasively, is an independent predictor of spontaneous cardiovascular events, such as sudden cardiac death, myocardial infarction and cerebrovascular events, even after adjustment for pre-existing coronary heart disease (CHD) and other cardiovascular risk factors. Other studies demonstrated that coronary endothelial dysfunction is the strongest predictor of cerebrovascular events. Preoperative non-invasive assessment of endothelial function could independently predict postoperative cardiovascular and cerebrovascular events.

Key words: Endothelial dysfunction, vascular stiffness, flow-dependent vasodilatation, coronary heart disease.

Дисфункция эндотелиальных клеток, являющаяся самым ранним событием в формировании атеросклероза, играет большую роль в стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР). Одной из основных причин развития острого коронарного синдрома (ОКС) служит разрыв необструктивной атеросклеротической бляшки (АБ) вследствие нарушения целостности ее покрышки. Для более ранней диагностики изменений в сосудах необходим поиск новых маркеров.

Сосудистый эндотелий играет основную роль в регуляции сосудистого тонуса, тромбообразовании, формировании факторов воспаления, клеточной миграции. Дисфункцию эндотелия (ДЭ) диагностируют у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и с факторами риска (ФР) атеросклероза, степень которой может значительно различаться между пациентами с одинаковыми клиническими характеристиками [1,2].

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: soboleva_galina@inbox.ru
Тел.: (495) 414 68 55

[Соболева Г.Н. (*контактное лицо) – в.н.с. отдела ангиологии, Федулов В.К. – аспирант отдела, Карпов Ю.А. – руководитель отдела, директор института].

Вероятно, что не только общепринятые ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но генетические, и другие эндогенные факторы играют определенную роль в развитии ДЭ. На эндотелий может одновременно воздействовать несколько ФР, поэтому показатель его функционального состояния представляется как потенциальный “барометр” атеросклеротического риска. Наиболее рациональное применение метод оценки ДЭ может найти для ранней диагностики ССЗ и их осложнений. Такой биомаркер ССР должен соответствовать следующим требованиям:

- Тест должен быть простым в исполнении, неинвазивным, коммерчески доступным и благополучным в соотношении стоимость/эффективность;
- Тест должен быть воспроизводимым, стандартизованным по международным требованиям, способным предсказывать риск;
- Способность предсказывать риск должна быть установлена в проспективных исследованиях;
- Параметры нормы теста должны соответствовать популяционной норме;
- Новый тест особенно важен в установлении риска для лиц со средним и низким риском.

Прогностическая значимость ДЭ коронарных артерий (КА) по данным инвазивных методов

В исследовании изучалась прогностическая значимость ДЭ КА у больных с интактными КА (ИКА) и коронарным атеросклерозом в развитии неблагоприятного исхода острых сердечно-сосудистых событий (ССС): смерть, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт (МИ), нестабильная стенокардия (НС) [3]. Коронароангиография (КАГ) в связи с болевым синдромом в грудной клетке или патологическими результатами неинвазивного исследования сердца проводилась 308 пациентам в Национальном Институте Сердца, Легких и Крови (Bethesda, USA). Исключались пациенты с НС, перенесенным менее чем за 3 мес. ИМ, другими сосудистыми заболеваниями, выраженной сердечной недостаточностью (СН), с предстоящей реваскуляризацией миокарда. При наличии необструктивного коронарного атеросклероза ($АБ \leq 30\%$) определялась скорость кровотока (V) по Допплеровскому сигналу с расчетом сопротивления в КА = Среднее АД/ V . Эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) КА оценивалась во время интракоронарной инфузии ацетилхолина (Ацх), эндотелий-независимая вазодилатация (ЭНЗВД) – во время интракоронарной инфузии 20 мкг/мин нитропруссид натрия с определением коронарного резерва в ответ на введение 2,2 мг/мин аденози-

на. Последующее наблюдение за пациентами осуществлялось путем опроса по телефону; сердечно-сосудистые события оценивались по записям в медицинских картах, результатам электрокардиографии (ЭКГ), анализам крови. Минимальный период наблюдения составил 6 мес. Для пациентов, перенесших > 1 острого ССС, в анализе учитывали только первое из них. Комбинированная конечная точка включала сердечно-сосудистую смерть, острый ИМ, НС, острый ишемический инсульт (ОИИ).

Из 308 пациентов у 132 диагностирован коронарный атеросклероз, у 176 – ИКА, средняя длительность наблюдения 46 мес.; у 11% произошли острые ССС. Многофакторный анализ доказал, что ИБС, возраст, повышенный индекс массы тела (ИМТ) являются независимыми предикторами этих острых ССС.

Микроваскулярная дилатация в ответ на Ацх была ослаблена у пациентов с развившимися в последующем острыми ССС по сравнению с теми, у кого эти события не появились. Пациенты условно были разделены на тертили в зависимости от изменения показателей коронарного сопротивления (ΔKc) в ответ на Ацх. Анализ кривых выживаемости Kaplan-Meier показал, что отсутствие развития острых ССС было предопределено сохранной ЭЗВД в ответ на Ацх, более низкие показатели выживаемости отмечались у пациентов с исходно подавленной реакцией на Ацх. Вместе с тем, при условном разделении пациентов по уровням ЭНЗВД отсутствовала зависимость между лучшей выживаемостью и показателями ΔKc или реакцией на нитропруссид или аденозин. Условное разделение больных на 2 группы (гр.) – со спазмом КА на Ацх и без него, позволило выявить в последующем значительно более высокую частоту острых ССС в гр. со спазмом эпикардиальных КА, в то время как изменения диаметра КА в ответ на нитропруссид натрия не оказывал влияния на последующее развитие ССС. Аналогичные результаты были получены при анализе таких конечных точек, как реваскуляризация миокарда, сердечная смерть, ИМ. Не было выявлено взаимосвязи между ЭЗВД, прогнозом и наличием/отсутствием коронарного атеросклероза, что подтверждает определяющую исход роль ДЭ независимо от наличия атеросклероза КА.

С целью уточнения взаимосвязи между ДЭ в КА и прогнозом изучалась динамика ΔKc в ответ на Ацх в качестве предиктора прогноза у 171 пациента с ИКА: больные с оптимальным ответом Кс продемонстрировали лучшую выживаемость. Вместе с тем анализ реакции диаметра КА позволил отметить только тенденцию к лучшей выживаемости у больных с ИКА. Прием препаратов: ингибиторов ангиотензин-превра-

шающего фермента (ИАПФ), статинов, ацетилсалициловой кислоты, не отразился на кривых выживаемости.

Показано, что ЭЗВД является независимым предиктором риска острых ССС, включая внезапную сердечную смерть (ВСС), ИМ, нарушения мозгового кровообращения (НМК) с учетом поправки на наличие атеросклероза КА и других кардиальных ФР. Не только была выявлена взаимосвязь между повышенным риском острых ССС и ДЭ (как эпикардиальных, так и микрососудов), но эта связь оставалась статистически значимой при исключении таких событий, как НС и реваскуляризация миокарда [3]. Это исследование было выполнено с помощью ретроспективного анализа, и его результаты нуждаются в подтверждении проспективным исследованием. По мнению самих авторов, результаты этой работы не могут быть экстраполированы на всех пациентов с ИБС, т. к. изучались больные асимптомной и малосимптомной ИБС, находящиеся на медикаментозной терапии.

Аналогичные результаты были получены в другом крупномасштабном исследовании, объектом которых был 281 больной ИБС, прошедший тестирование с Ацх. Были выявлены 2 важных обстоятельства: (1) у больных с подавленной реакцией отмечалось больше ССС, (2) у больных со значительным улучшением ЭЗВД в ответ на введение витамина С, что подтверждало наличие окислительного стресса (ОС), были худшие клинические исходы [4]. Наблюдение в течение 28 мес. за 157 пациентами [5] продемонстрировало, что коронарная ДЭ при отсутствии гемодинамически значимых стенозов была ассоциирована с высоким риском ССС.

В исследовании проводилось проспективное изучение коронарной ДЭ как предиктора прогрессирования ССЗ и их осложнений у 147 пациентов, прошедших ранее диагностическую КАГ по поводу загрудинных болей или транслюминальную баллонную коронарную ангиопластику (ТБКА) [6]. Оценивался тест с интракоронарным введением Ацх, стимуляцией симпатической системы (холодовая проба), реактивной гиперемией и реакцией с нитроглицерином. Медиана наблюдения составила 7,7 лет. У 16 пациентов с развившимися ССС исходно отмечалась повышенная вазоконстрикция на введение Ацх, положительная холодовая проба, подавленная реакция на реактивную гиперемию и интракоронарное введение нитроглицерина, снижение показателей ЭЗВД и ЭНЗВД ассоциировалось с высокой степенью ССС в анализе Kaplan-Meier. Тесты вазомоторной коронарной реакции проявили себя значимыми и независимыми предикторами неблагоприятного прогноза, наравне с традиционными ФР.

Неинвазивная оценка прогностической значимости ДЭ периферических артерий

ДЭ КА находит отражение в системных изменениях: аномальной вазодилатации периферических сосудов, что позволяет использовать последнюю в качестве косвенного показателя ЭЗВД КА, препятствуя возможности использовать инвазивные методы ее оценки [7]. Было организовано ретроспективное исследование 73 пациентов с использованием сердечной катетеризации, продемонстрировано, что ЭЗВД плечевой артерии (ПА) < 10% ассоциировалась с высокой вероятностью ИМ, ТБКА, коронарного шунтирования (КШ) в течение 5-летнего наблюдения. Однако главным в исследовании были процедуры реваскуляризации для оценки ДЭ и уровня поражения КА [8]. В завершении короткого исследования (30 сут) выявлено, что ЭЗВД < 8,1% является предиктором сердечно-сосудистых осложнений. При изучении 225 больных артериальной гипертензией (АГ), прошедших тестирование сосудов предплечья воздействием Ацх: после поправки на артериальное давление (АД) пациенты с более низкими показателями ЭЗВД продемонстрировали рост ССС в последующие 3 года наблюдения [9].

Исследование с включением 84 асимптоматичных пациентов показало, что ДЭ ПА (по данным ультразвуковой пробы) и поражение сонных артерий существенно повышали риск ССС у больных на ранней стадии атеросклероза [10]. Таким образом, был сделан вывод о необходимости учета сосудистой реактивности и толщины комплекса "интима-медиа" (КИМ) сонных артерий в оценке прогноза наряду с традиционными ФР.

Было выполнено исследование ЭЗВД ПА, толщины КИМ сонных артерий и коронарного резерва ультразвуковым методом у 106 пациентов без признаков атеросклероза [11]. Показана взаимосвязь между указанными тремя параметрами и Фремингемскими ФР ССЗ, но в наибольшей степени проявлена зависимость с толщиной КИМ. Следует обратить внимание на некоторые противоречивые данные в исследованиях, где не обнаружили зависимости показателя ЭЗВД от толщины КИМ [12], однако в работе [13] выявлена взаимосвязь между ЭЗВД ПА, растяжимостью и жесткостью грудного отдела аорты, коронарным резервом и толщиной КИМ.

Гендерные различия, ДЭ ПА, наличие атеросклероза в КА и толщину КИМ оценивали в группе из 279 больных [14]: у женщин даже при отсутствии атеросклероза КА ДЭ ПА сыграла определяющую роль в развитии ССС.

Изучение ЭЗВД ПА у 98 мужчин, перенесших ОКС без подъема сегмента ST, показало, что значение ЭЗВД < 1,9% существенно повышало риск развития ССС в течение года последующего наблюдения [15].

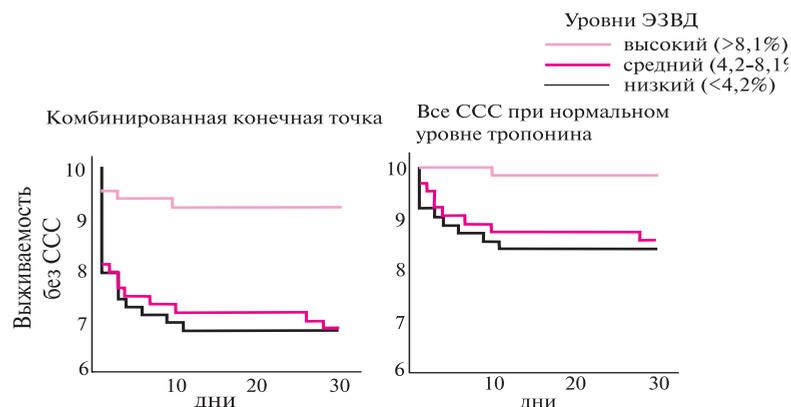


Рис. 1 Кривые выживаемости после оперативных вмешательств на сосудах в зависимости от показателей ЭЗВД ПА.

Связь между ДЭ КА и цереброваскулярными событиями (ЦВС)

При обследовании 503 пациентов без коронарной болезни сердца (КБС) определяли эндотелиальную функцию интракоронарным введением Ацх [16]. Пациенты были разделены на 2 группы (гр.): I гр. с ДЭ КА (n=305) и II гр. без ДЭ КА (n=198); также были проанализированы истории болезни на наличие ишемического или геморрагического инсультов, или на транзиторную ишемическую атаку до и после определения эндотелиальной функции. Мультивариантная логистическая регрессия, которая включала традиционные ФР цереброваскулярных болезней (ЦВБ), совпадающие с факторами развития коронарной ДЭ, идентифицировала последнюю как наиболее действующий фактор, ассоциированный с ЦВС. Анализ Каплан-Майера показал, что пациенты с ДЭ КА имели более высокий риск ЦВС, чем без нее. Ассоциацию между ДЭ и ишемическим ЦВС можно объяснить критической инволюцией ДЭ в развитии атеротромбоза. Все больше доказательств накапливается в пользу системного характера ДЭ, поражающей кондуктивные сосуды и микрососуды. Спекулируя на этих фактах, можно предположить, что статус функции эндотелия КА отражает таковой сосудов мозга, а связь между ДЭ и ЦВС отражает критическое вовлечение ДЭ в развитие атеротромботических осложнений. Роль ДЭ в патогенезе геморрагического инсульта менее изучена, одним из аргументов является то, что церебральные геморрагии возникают при ишемическом повреждении стенки церебральных артериол вследствие длительного спазма. Результаты представленного исследования доказывают важную роль ДЭ в патогенезе ЦВС.

Значимость ДЭ в стратификации риска послеоперационных осложнений

Небольшие исследования подтверждают prognostическую значимость оценки ЭЗВД ультразвуковой пробой с реактивной гиперемией [8].

Проспективное исследование показало, что нарушения поток-вызванной дилатации явились предиктором послеоперационных осложнений у больных, подвергнутых сосудистым оперативным вмешательствам [17]: в Бостонском Медицинском Центре и VABHS (VA Boston Healthcare System) были набраны пациенты с заболеваниями периферических артерий. Не включали пациентов с НС, недавним (< 1 мес.) ИМ, декомпенсацией СН или клинически значимыми желудочковыми аритмиями. ЭЗВД ПА определялась ультразвуком высокого разрешения. Из 187 пациентов у 45 отмечалась подавленная ЭЗВД (в среднем < 4,9%) в предоперационном периоде с развитием тех или иных сердечно-сосудистых осложнений, включая сердечно-сосудистую смерть, ОКС, НМК в послеоперационном периоде. Кривые выживаемости Kaplan-Meier представлены на рисунке 1.

На левом графике отражен анализ с включением всех ССС: показатели выживаемости значительно снижены в равной степени у больных со средними и низкими показателями ЭЗВД. На правом графике представлен анализ тех же событий, за исключением событий с повышением уровня тропонина. Также отмечалось снижение выживаемости в гр. больных со средними и низкими параметрами ЭЗВД. В модели Cox независимыми предикторами ССР явились возраст, почечная недостаточность, внекаротидная операция.

Уменьшение ЭЗВД ПА проявило себя как сильный независимый предиктор ССС у пациентов с заболеванием периферических артерий, в то же время не было выявлено связи между этими событиями и показателями ЭЗВД и размером сосудов. Данное исследование показывает важность определения ДЭ ПА для идентификации послеоперационного риска. Тот факт, что все ранние послеоперационные осложнения случаются у пациентов с ЭЗВД < 8,1%, позволяет принимать во внимание ДЭ наравне с традиционными при составлении операционной шкалы риска. Предоперационный этап сопровождается переливанием жидкости, болью и другими стрессами, изменяющими сердечный ритм, АД, активацию сим-

патической нервной системы, что может быть причиной разрыва нестабильной АБ или увеличивать потребность миокарда в кислороде. При наличии ДЭ изменения АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), симпатического тонуса являются провоцирующими факторами в развитии ОКС или МИ. Несмотря на доказанную прогностическую значимость ДЭ в группе высокого риска в краткосрочном наблюдении, остается открытым вопрос о значимости ДЭ в долгосрочном наблюдении у пациентов низкого риска.

Литература

1. Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease new insights into the genesis of cardiovascular disease. *JACC* 2000; 36: 1467-73.
2. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. *Кардиология* 1997; 7: 41-6.
3. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 653-8.
4. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 27; 104(22): 2638-40.
5. Suwadi JAI, Hamasaki S, Stuart T, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948-53.
6. Shashinger V, Britten M, Zeiher A. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899-906.
7. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *JACC* 1995; 26: 1235-41.
8. Neunteufl T, Heher S, Katzenschalger R, et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000; 86: 207-10.
9. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191-6.
10. Corrado E, Rizzo M, Coppola G, et al. Endothelial dysfunction and carotid lesions are strong predictors of clinical events in patients with early stages of atherosclerosis: a 24-month follow-up study. *Coronary Art Dis* 2008; 19(3): 139-44.
11. Campuzano R, Moya JL, García-Lledó A, et al. Endothelial dysfunction, intima-media thickness and coronary reserve in relation to risk factors and Framingham score in patients without clinical atherosclerosis. *J Hypertens* 2006; 24(8): 1581-8.
12. Irace C, Fiaschi E, Cortese C, et al. Flow-mediated vasodilation of the brachial artery and intima-media thickness of carotid artery in never-treated subjects. *Int Angiol* 2006; 25(3): 274-9.
13. Gullu H, Erdogan D, Caliskan M, et al. H. Interrelationship between noninvasive predictors of atherosclerosis: transthoracic coronary flow reserve, flow-mediated dilation, carotid intima-media thickness, aortic stiffness, aortic distensibility, elastic modulus, and brachial artery diameter. *Echocardiography* 2006; 23(10): 835-42.
14. Hu R, Wang WQ, Lau CP. Gender differences on brachial flow-mediated dilation and carotid intima-media thickness for prediction of spontaneous cardiovascular events. *Clin Cardiol* 2008; 31(11): 525-30.
15. Karatzis EN, Ikonomidis I, Vamvakou GD. Long-term prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery after acute coronary syndromes without ST elevation. *Am J Cardiol* 2006; 1;98(11): 1424-8.
16. Targonski PV, Bonetti P, Pumper GM. Coronary Endothelial Dysfunction Is Associated With an Increased Risk of Cerebrovascular Events. *Circulation* 2003; 107: 2805-14.
17. Gokce N, Keaney J, Hunter L. Risk Stratification for Postoperative Cardiovascular Events via Noninvasive Assessment of Endothelial Function. *Circulation* 2002; 105: 1567-78.

Поступила 25/11-2009

Гемодинамика в магистральных артериях больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста

Г.Г. Ефремушкин*, Т.В. Филиппова, Е.А. Денисова

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет. Барнаул, Россия

Large artery hemodynamics in elderly patients with arterial hypertension

G.G. Efremushkin*, T.V. Filippova, E.A. Denisova

Altay State Medical University. Barnaul, Russia

Цель. Изучить скоростные и объемные параметры кровотока и их связь с ремоделированием магистральных артерий у больных артериальной гипертензией (АГ) пожилого и старческого возраста.

Материал и методы. Обследованы 46 больных АГ пожилого и старческого возрастов 61-90 лет ($75,6 \pm 0,7$), в возрасте > 80 лет было 62,2%. Продолжительность течения болезни составляла $16,0 \pm 1,0$ лет. Обследование больных проводилось с применением дуплексного сканирования общей сонной (ОСА), плечевой (ПА) и бедренной (БА) артерий. Определяли: толщину комплекса интима-медиа (КИМ), диаметр артерий (ДА), пиковую (V_{max}), минимальную (V_{min}) и среднюю максимальную (V_{tmax}) скорости кровотока, объемный расход крови, протекающей через данное сечение сосуда, за 1 с (Q см³/с), удельную кинетическую энергию крови (h_v см²/с²). Исследовалась эндотелий-зависимая (ЭЗВД) и эндотелий-независимая (ЭНЗВД) вазодилатация и скорость пульсовой волны (СПВ) в исследуемых артериях.

Результаты. Во всех исследуемых магистральных артериях толщина КИМ была увеличена ($p < 0,001$) по сравнению со здоровыми на 12,5%, ДА в ОСА и ПА – на 29,8% и 15,4% соответственно ($p < 0,001$), в БА имела тенденция к снижению всех скоростных составляющих кровотока. Скоростные параметры кровотока в ОСА и ПА не зависели от величины САД_{max} и САД_{min}. В БА АД_{max} находилось в обратной связи с V_{max} и V_{tmax} . Q у больных в ОСА и ПА был значительно увеличен по сравнению со здоровыми во все фазы кровотока, в БА – не изменился. Удельный вес поступающей в БА крови в фазу V_{tmax} уменьшился по сравнению со здоровыми на 40%, произошло перераспределение объема протекающей по магистральным артериям крови в пользу ОСА и ПА и уменьшение кровоснабжения нижних конечностей на 20% по сравнению со здоровыми. СПВ у лиц пожилого возраста с АГ в ОСА не отличалась от здоровых, в ПА и БА – увеличивалась. Связи между СПВ и АД – не отмечено.

Заключение. У лиц пожилого и старческого возрастов с АГ происходит ремоделирование ОСА и ПА с увеличением толщины КИМ и ДА. Происходит перераспределение кровотока в пользу ОСА и ПА за счет БА, в результате кровоснабжение нижних конечностей снижалось по сравнению со здоровыми людьми на 20%.

Ключевые слова: пожилой возраст, артериальная гипертензия, гемодинамика в магистральных артериях.

Aim. To study velocity and volume parameters of hemodynamics, as well as their relation to larger artery remodelling, in elderly patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, 46 elderly AH patients, aged 61-90 years (mean age $75,6 \pm 0,7$ years), were examined; 62,2% were aged over 80 years. Mean AH duration was $16,0 \pm 1,0$ years. The examination included duplex scanning of common carotid artery (CCA), brachial artery (BA), and femoral artery (FA). Intima-media thickness (IMT), artery diameter (AD), peak (V_{max}), minimal (V_{min}) and mean maximal (V_{tmax}) blood flow velocity, blood volume per vessel section per 1 second (Q cm³/s), and specific blood kinetic energy (h_v cm²/s²) were measured. Endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation (EDVD, EIVD), as well as pulse rate velocity (PRV), were also assessed.

Results. In elderly AH patients, all large arteries demonstrated increased IMT (by 12,5%, compared to healthy controls; $p < 0,001$), while AD for CCA and BA was increased by 29,8% and 15,4%, respectively ($p < 0,001$). For FA, there was a tendency towards reduction in all velocity parameters. For CCA and BA, velocity parameters were

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: rector@agmu.ru
Тел./факс: – 8(382-) 62-79-79

[Ефремушкин Г.Г. (*контактное лицо) – профессор кафедры внутренние болезни стоматологического и педиатрического факультетов, Филиппова Т.В. – доцент этой же кафедры, Денисова Е.А. – ассистент этой же кафедры].

independent from minimal and maximal systolic blood pressure, SBP (SBPmax, SBPmin). For FA, BPmax negatively correlated with Vmax and Vtamax. For CCA and BA, Q parameter was significantly higher than in controls in all hemodynamic phases, while for FA, it was the same as in controls. Compared to healthy controls, FA blood volume in Vtamax phase was reduced by 40%, with increased blood flow in CCA and BA and a 20% reduction in low extremities blood flow. PWV was similar in elderly AH patients and controls for CCA, while for BA and FA, it was increased in those with AH. There was no association between PWV and BP.

Conclusion. In elderly AH patients, CCA and BA remodelling was characterised by increased IMT and AD parameters. Blood flow was increased in CCA and BA and decreased in FA, which resulted in lower extremities blood flow reduction by 20%, compared to healthy controls.

Key words: Elderly age, arterial hypertension, large artery hemodynamics.

В настоящее время изменение свойств крупных артерий рассматривается как важный фактор риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений у пожилых больных артериальной гипертензией (АГ) и без нее [1]. Проведены исследования [2] по выяснению роли сосудистой стенки в формировании изолированной систолической АГ. Сделаны попытки объяснить величину скорости пульсовой волны (СПВ) в зависимости от податливости и жесткости сосудистой стенки артерий, предложены для этого формулы [1]. Считают, что с увеличением возраста происходят изменения в крупных сосудах, связанные с перестройкой их соединительнотканного матрикса – уменьшением эластической и увеличением коллагеновой составляющей [3]. Однако имеются данные о незначительном изменении крупных сосудов или даже их интактности в старческом возрасте [4]. Остается неизученной связь структурных характеристик крупных артерий со скоростью кровотока в различные его фазы, неизвестно соотношение диаметра (D), толщины комплекса интима-медиа (КИМ) артерий с объемным кровотоком и его удельной кинетической энергией (скоростной напор).

Цель исследования – изучить скоростные и объемные параметры кровотока в магистральных артериях и связь их с ремоделированием у больных АГ пожилого и старческого возрастов.

Материал и методы

Обследованы 46 больных АГ в возрасте 61-90 лет (M=75,6±0,7), из них 6 (13%) женщин. В возрасте < 70 лет было 20% больных, 70-79 лет – 17,8%, ≥ 80 лет – 62,2%. Артериальное давление (АД) определялось как систолическое максимальное (САД_{max}) и систолическое минимальное (САД_{min}) [5]. САД_{max} определялось в пределах 110-180 (149,4±1,6) мм рт.ст., САД_{min} – 70-110

(88,7±1,2) мм рт.ст. С нормальными значениями САД_{max} и min были 8 (17,4%) пациентов. С I стадией (стд.) АГ зарегистрированы 4,3% больных, со II стд. – 43,5%, с III стд. – 52,5%. АГ I стд. составила по обоим параметрам АД 60,5% и 67,4% соответственно, II стд. – 32,5% и 27,9%, III стд. – 7% и 4,7%.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I стадии (стд.) определялась у 44,2%, ХСН II стд. – у 51,2% пациентов. При АГ III стд. только САД_{max} превышало таковое у больных со II ст. (p<0,06), величина САД_{min} не зависела от стд. АГ. Нарушения ритма зарегистрированы у 30,4% больных: постоянная и пароксизмальная формы фибрилляции предсердий (ФП) – у 13%, предсердные экстрасистолы – у 13%, единичные желудочковые экстрасистолы – у 4,4%, перенесенный инфаркт миокарда – у 15,2%. Продолжительность течения АГ суммарно у всех больных составила 16,0±1,0 лет: < 5 лет (4,0±0,7 лет) у 8,7%; 6-10 лет (9,4±0,05 лет) – у 41,3%; 11-20 лет (16,7±0,4 лет) – у 30,4%; ≥ 21 год (33,4±3,2 лет) – у 19,6%. Средняя масса тела (МТ) у больных – 80,7±1,4 кг, из них: < 70 кг (66,4±1,5 кг) – у 21,7%; 71-80 кг (76,2±0,6 кг) – у 34,8%; 81-90 кг (85,8±0,7 кг) – у 28,7%; ≥ 91 кг (101,6±4,1 кг) – у 15,2%.

В контрольной группе обследованы 23 здоровых чел. в возрасте 19-46 лет (32,2±1,2 лет), из них 2 женщины в возрасте 24 лет. У здоровых САД_{max} было в пределах 130-100 мм рт.ст. (118,4±1,4), САД_{min} – 60-89 мм рт.ст. (77,3±1,4). Обследование проводилось с использованием метода доплерографии общей сонной (ОСА), плечевой (ПА) и бедренной (БА) артерий на аппарате “Vivid – 7 (USA) линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,0 МГц (разрешающая способность – 0,01 мм). Определяли: толщину КИМ, D, максимальную систолическую (пиковую) скорость – реальную максимальную линейную скорость кровотока вдоль оси сосуда (V_{max}), минимальную диастолическую линейную скорость кровотока вдоль сосуда (V_{min}), среднюю по времени максимальную скорость кровотока (V_{tamax}), площадь живого сечения сосуда (S см²), объемный расход крови, протекающей через данное сечение сосуда за 1 с (Q см³/с), удельную кинетическую энергию, выраженную через скорость

Таблица 1

Толщина КИМ и ДА у здоровых и больных АГ пожилого и старческого возрастов

Магистральные сосу- ды	КИМ (I)		ДА (II)		p
	Здоровые	АГ (I)	Здоровые	АГ (II)	
ОСА	0,080±0,003	0,090±0,001	0,57±0, 01	0,74±0, 01	I < 0,002 II < 0,001
ПА	0,065±0,003	0,073±0,001	0,39±0, 01	0,45±0, 005	I < 0,02 II < 0,001
БА	0,080±0,004	0,090±0,002	0,61±0, 03	0,68±0, 03	I < 0,05 II > 0,05

Таблица 2

Объемный кровоток (q см³/с) через данное сечение сосуда у здоровых и больных АГ пожилого и старческого возрастов

Магистральные сосуды	Q v _{max} (I)		Q v _{min} (II)		Q v _{tamax} (III)		p
	Здоровые	АГ	Здоровые	АГ	Здоровые	АГ	
ОСА	6,88±0,68	10,23±0,8	0,714±0,03	1,29±0,1	2,80±0,22	4,9±0,2	I < 0,002 II < 0,02 III < 0,001
ПА	2,2±0,1	3,48±0,8	0,113±0,05	0,334±0,1	0,86±0,02	1,59±0,1	I = 0,05 II = 0,05 III < 0,001
БА	5,55±0,4	6,1±0,6	0,292±0,04	0,330±0,1	2,9±0,2	3,1±0,2	I > 0,05 II > 0,05 III > 0,05

потока крови в данном сечении сосуда (h_v – скоростной напор) [5]. Определялись эндотелий-зависимая (ЭЗВД) и эндотелий-независимая (с нитроглицерином) вазодилатация (ЭНЗВД) [6,7]. СПВ в артериях рассчитывалась по синхронно регистрируемым ЭКГ и доплерограмме сосуда с учетом временного интервала от окончания QRS до появления осцилляций на доплерограмме.

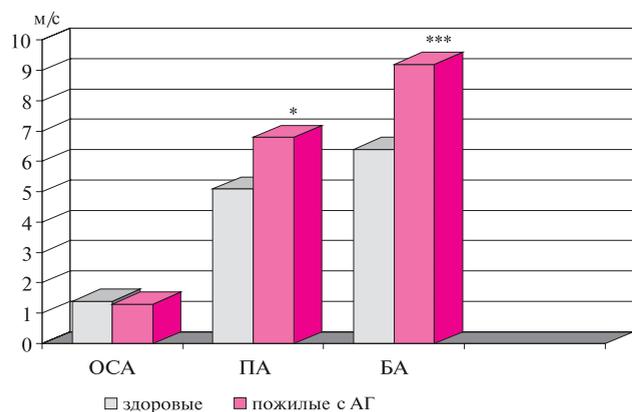
Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета программы Microsoft Excel 2000. Статистически значимыми считали различия между показателями при уровне $p < 0,05$ [8].

Результаты и обсуждение

У лиц пожилого и старческого возраста с АГ среднее САД_{max} не выходит за пределы 150 мм рт.ст., САД_{min} – 90 мм рт.ст., а у 17,4% АД нормальное. Если у больных в возрасте < 80 лет САД_{max} ≥ 150 мм рт.ст. регистрировалось в 50% случаев, то > 80 лет – в 23,1%, а у остальных (76,9%) оно было < 150 мм рт.ст., т.е. в старческом возрасте после 20-30-летнего стажа АГ у больного повышенное АД снижается до I ст., или нормализуется без применения лекарственных препаратов, или при нерегулярном приеме одного антигипертензивного препарата. Получается, что у больного АГ II или III ст. исчезает основной ее маркер. Как это расценивать – как ремиссию или самопроизвольное излечение?

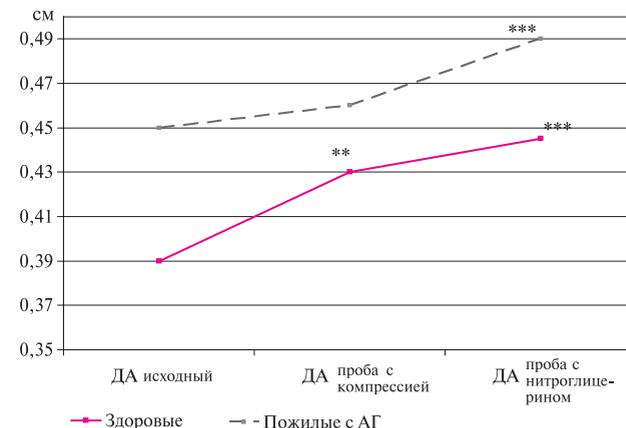
Во всех исследуемых магистральных артериях больных АГ пожилого и старческого возрастов толщина КИМ была увеличена по сравнению со здоровыми на 12,3-12,5% ($p < 0,05$ – 0,001), Д в ОСА и ПА – на 29,8% и 15,4%, соответственно ($p < 0,001$), а в БА существенно не отличалась от такового у здоровых лиц (таблица 1). У больных АГ в ОСА, наряду с увеличением Д, отмечалась тенденция к уменьшению на 11,8% V_{max} при неизменных величинах V_{min} и V_{tamax} . Сходная картина была в БА, где наблюдалась тенденция к уменьшению по сравнению со здоровыми всех скоростных составляющих кровотока: V_{max} – на 12,6%, V_{tamax} – на 14,3%, V_{min} – на 10% ($p > 0,05$). В отличие от ОСА и БА в ПА все скоростные параметры кровотока были увеличены и особенно V_{min} и V_{tamax} на 121% и 38,9% ($p < 0,001$). Одновременно имела место тенденция к увеличению по сравнению со здоровыми сопоставления кровотоку в ОСА – на 4,4% ($p < 0,08$), в БА – на 8,8% ($p > 0,05$) при снижении его в ПА – RI на 11,8% ($p < 0,08$); PI на 22,2% ($p < 0,02$).

Скоростные параметры кровотока у пожилых лиц с АГ в ОСА и ПА не зависели от величин САД_{max} и САД_{min}. В ОСА при V_{max} 30,2±1,2 см/с САД_{max} – 137,3±3,3 мм рт.ст., САД_{min} – 82,0±2,0 мм рт.ст., при V_{max} – 18,4±1,1 см/с – 140,0±4,0 мм рт.ст. и 76,0±4,3 мм рт.ст.; в ПА при V_{max} 28,0±1,4 см/с – 140,8±4,2 мм рт.ст. и 79,2±3,3 мм рт.ст., при V_{max} –



Примечание: p - ** - < 0,01, *** < 0,001.

Рис. 1 СПВ в магистральных артериях у здоровых людей и пожилых больных АГ.



Примечание: p - ** < 0,01; *** < 0,001 по сравнению с исходным значением ДА.

Рис. 2 ЭЗВД и ЭНЗВД у здоровых и больных АГ пожилого возраста.

Таблица 3

Удельная кинетическая энергия (h_v см²/с²) у здоровых и больных АГ пожилого и старческого возрастов

Магистральные сосуды	h_v (v_{max}) (I)		h_v (v_{min}) (II)		h_v (v_{tamax}) (III)		p
	Здоровые	АГ	Здоровые	АГ	Здоровые	АГ	
ОСА	37,16±0,5	28,9±1,5	0,40±0,05	0,46±0,07	6,17±0,7	6,62±0,3	I < 0,001 II > 0,05 III > 0,05
ПА	17,4±0,5	24,4±1,4	0,046±0,02	0,225±0,06	2,5±0,3	5,1±0,14	I < 0,001 II < 0,005 III < 0,001
БА	18,4±0,5	14,1±1,0	0,05±0,02	0,04±0,02	4,89±0,6	3,6±0,25	I < 0,001 II > 0,05 III = 0,05

14,7±0,9 см/с – 135,0±5,0 мм рт.ст. и 82,0±2,0 мм рт.ст. В БА бóльшая V_{max} (23,0±0,9 см/с) сопровождалась меньшим САД_{min} – 75,0±3,7 мм рт.ст., меньшая V_{max} (15,3±0,5 см/с) бóльшим САД_{min} – 86,0±3,0 мм рт.ст. (p<0,05). У больных с более высоким САД_{min} V_{tamax} была также меньше, чем при низком САД_{min} – 7,7±0,26 см/с и 11,2±0,8 см/с, соответственно (p<0,001). Таким образом, скорость кровотока в ОСА и БА снижалась или оставалась неизменной по сравнению со здоровыми и увеличивалась в ПА; т. е. у лиц пожилого возраста с АГ произошло перераспределение скоростных параметров кровотока в пользу ПА. Кроме того, оказалось, что скорость кровотока в БА у них снижается тем больше, чем выше САД_{min} на ПА. Так как Д БА не изменился, то она оказалась относительно суженной по сравнению с ОСА и ПА. При одинаковом по сравнению со здоровыми абсолютном значении Д в БА он уменьшился относительно Д в ОСА на 15% за счет увеличения последнего.

При неизменной скорости кровотока у больных АГ пожилого и старческого возрастов объемный кровоток (Q см³/с) в ОСА был увеличен по сравнению со здоровыми во все его фазы и особенно V_{min} на 81% и V_{tamax} на 75% (p<0,02 и p<0,001 соответственно) (таблица 2). В ПА у больных АГ объем протекающей крови за 1 с увеличился по сравнению со здоровыми при V_{max} на 58,2%, V_{min} – на 195%, V_{tamax} – на 85% (p=0,05–< 0,001). И только в БА Q у больных АГ не отличался от такового у здоровых. И если у здоровых при V_{max} Q в ОСА был больше, чем в БА на 19,3%, то у больных АГ – на 40,4%; в ПА у здоровых Q был меньше, чем в БА на 60,4%, то у больных АГ – на 42,9%. При V_{min} Q в ОСА стал в 1,8 раза больше у больных, чем у здоровых, в БА не изменился, а в ПА увеличился в 2,9 раза и сравнивался с таковым в БА. У больных АГ уменьшился в процентном соотношении объем поступающей в БА крови в основную фазу (V_{tamax}) кровотока на 40%. Следовательно, у больных АГ пожилого и старческого возрастов происходит перераспределение объема протекающей по магистральным артериям крови в пользу ОСА и ПА за счет снижения его поступления в БА. Морфологически это сочетается с увеличением Д ОСА и ПА при неиз-

менной его величине в БА. Сочетание меньшего Д и снижение скорости кровотока обуславливает уменьшение кровоснабжения нижних конечностей на ~ 20% по сравнению со здоровыми людьми.

Увеличение Q в ОСА у больных АГ во все скоростные фазы одновременно сопровождалось снижением скоростного напора (h_v) в V_{max} на 22,2% (p<0,001) и сохранением его значения по сравнению со здоровыми при V_{min} и V_{tamax} . В БА у больных АГ h_v был снижен в фазе V_{max} на 23,4% (p<0,001) и V_{tamax} – на 26,4% (p=0,05) (таблица 3). И только в ПА у пожилых лиц с АГ h_v был повышен по сравнению с таковым у здоровых (p<0,001), что еще раз подтверждает перераспределение кровотока в пользу ОСА с возрастанием мозгового кровотока [9,10] и ПА, при уменьшении его в БА. Это согласуется с данными, полученными при изучении микроциркуляции (МЦ) в голени и предплечье методом реовазографии [11]. В МЦ русле резко снижалось объемное кровенаполнение в медленную фазу на фоне повышенного САД_{min} в ПА. По-видимому, у лиц пожилого и старческого возрастов наряду с неизменным ДА, по сравнению со здоровыми, увеличивается модуль упругости БА, что снижает как скорость, так и объем кровотока в ней. Одновременно у больных снижается скоростной напор (h_v) потока крови с уменьшением на ¼ удельной кинетической энергии.

Европейская кардиологическая ассоциация предложила одним из основных маркеров субклинического поражения органов мишеней (ПОМ) при АГ считать СПВ > 12 м/с [12]. Предполагают, что нарастание СПВ обусловлено увеличением жесткости артерий. Но исследования авторов показали, что СПВ ≥ 15–16 м/с регистрируется как при САД_{min} – 100 мм рт.ст., так и при 60–70 мм рт.ст., т. е. когда стенка артерии должна иметь нормальный модуль упругости и нормальную податливость. И, скорее всего можно согласиться, что модуль упругости стенки артерий у одного и того же человека величина переменная и связана с циклической сердечной деятельностью. До прихода ПВ происходит расслабление циркулярных и сокращение спиральных и продольных гладкомышечных клеток – увеличивается модуль упругости сосудистой стенки для

предотвращения “эффекта Бернулли”. После прохождения ПВ модуль упругости снижается. Таким образом, создающийся в систолу бóльший модуль упругости сосудистой стенки – это эффективный модуль упругости, а не свойство материала стенки, которое приобретает при морфологической перестройке сосуда за счет замещения его эластической составляющей на коллагеновую [11,12]. Нужно также учитывать, что ПВ распространяется по артериям не самостоятельно от первичного импульса, возникшего в аорте во время систолы левого желудочка, в этом случае она быстро бы затухла недалеко от места возникновения. ПВ на протяжении сосуда формируется за счет импульса, идущего по нервным волокнам, сопровождающим сосуд, от пейсмекера в сердце к периферии, и скорость ее зависит как от первичного импульса, так и состояния периваскулярных нервных волокон вегетативного обеспечения [13]. Известно [14], что как у больных АГ, так и у лиц пожилого возраста без АГ преобладает влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы, что и может ускорить продвижение ПВ на периферию [15]. Этим можно объяснить и большую СПВ в более отдаленных регионах системы кровообращения (артерии нижних конечностей). Если было бы иначе, то в одинаковых по морфологии сосудах, например эластического типа (ОСА и БА), СПВ должна быть одинаковой или мало различаться. В настоящем исследовании СПВ в БА оказалась в 7-8 раз больше, чем в ОСА.

У лиц пожилого и старческого возрастов с АГ, существующей ≥ 20 -30 лет, в 20% случаев АД во время обследования было нормальным, а СПВ колебалась в ПА от 6,3 м/с до 9,7 м/с, в БА – от 6,2 м/с до 10,8 м/с. При повышенном АД I-II ст. СПВ колебалась в пределах 4,4 м/с – 12,1 м/с в ПА и 5 м/с – 11 м/с в БА. Следовательно, у лиц пожилого и старческого возрастов с АГ СПВ не может использоваться в качестве маркера повышенного АД и субклинического ПОМ, т. к. она не связана с жесткостью артериальной стенки, а зависит от вегетативного ее обеспечения, которое в пожилом возрасте чаще бывает с преобладанием симпатического влияния.

На рисунке 1 показано, что СПВ в ОСА у больных АГ не отличалась от ее значения у здоровых, в ПА и БА увеличивалась на 33,3% ($p < 0,003$) и 41,5% ($p < 0,001$), соответственно. СПВ в БА была в 1,3 раза

больше, чем в ПА как у здоровых, так и у больных АГ. При значении СПВ ≥ 8 м/с она была положительно связана с $V_{\max} \geq 17$ см/с ($r=0,34 \pm 0,2$), с величиной АД, в частности с САД_{min}, связи с ПВ не обнаружено.

Как было отмечено выше, Д ПА у больных АГ пожилого возраста был на 15,4% больше ($p < 0,001$) по сравнению со здоровыми. После компрессионной пробы в гр. больных он не изменился. Из числа этих больных у 10 (21,7%) компрессионная проба была отрицательной – Д уменьшался (рисунок 2). Необходимо отметить, что уменьшение Д происходило в основном (90%) у лиц в возрасте ≥ 80 лет ($r=0,33 \pm 0,1$). ЭНЗВД с нитроглицерином увеличивала Д как у здоровых, так и больных АГ пожилого возраста на 8,9% ($p < 0,001$). Таким образом, у больных АГ эндотелий расширенной ПА не реагировал на “сдвиг” под влиянием потока крови после сдувания манжеты тонометра, или его реакция была отрицательной, и только прямое воздействие нитроглицерина на мышечный слой ПА обуславливало ее расширение. Это свидетельствует о комплексном изменении механизма регуляции просвета сосуда – ремоделирование + уменьшение чувствительности эндотелия к сдвигу.

Заключение

Таким образом, у лиц пожилого и старческого возрастов при длительном (до 30 лет) течении АГ имеются преимущественно низкие (в пределах I ст.) цифры АД или оно нормальное; чем старше возраст, тем ниже АД. У них происходит увеличение толщины КИМ всех исследованных магистральных сосудов, одновременно увеличивается Д ОСА и ПА с увеличением в них объема кровотока. В то же время в БА не увеличивается по сравнению со здоровыми людьми Д и уменьшаются скорость и объем кровотока на 20% по сравнению с ОСА и ПА. Происходит перераспределение кровотока [16] в пользу ОСА и ПА; голова и верхние конечности получают бóльший объем крови при снижении кровоснабжения нижних конечностей. Возможно, с этим связаны быстрая усталость при ходьбе, изменения периферического кровообращения и дистрофические и воспалительные изменения суставов нижних конечностей.

Литература

1. Титов В.И., Горбинская С.А., Белова И.В. Отраженная волна и изолированная систолическая артериальная гипертония: вопросы патогенеза и терапии. Кардиология 2002; 3: 95-8.
2. Ратова А.Г., Чазова И.Е. Изолированная систолическая артериальная гипертония. Кардиоваск тер профил 2007; 6(2): 93-104.
3. Кочкина М.С., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение. Кардиология 2005; 1:63-71.
4. Potocka Plazak K, Kolasa R, Poplawski T, et al. Correlation between aortic pulse wave velocity and norepinephrine, epinephrine, aldosterone and plasma rennin activity in very elderly patients and in patients with congestive heart failure. Aging (Milano) 1998; 10(1): 48-52.
5. Ефремушкин Г.Г. Терминологические аспекты оценки артериального давления. Кардиоваск тер профил 2008; 7(2): 83-8.
6. Celestaj DS, Serensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-5.

7. Затеишкова А.А., Затеишиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. Кардиология 1998; 9: 68-80.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва "Практика" 1999; 459 с.
9. Мельников Э.В., Козлов Г.С. Состояние системной и центральной гемодинамики и патогенетические механизмы гипертонической болезни у юношей. Материалы Всероссийской научной конференции "Современные аспекты артериальных гипертензий". Москва 1995; 87-8.
10. Thulin T, Fagher B, Grabowski M, et al. Cerebral blood flow in patients with severe hypertension and acute and chronic effects of folodipine. J Hypertension 1993; 11: 83-8.
11. Ефремушкин Г.Г., Денисова Е.А., Шацкевич С.А., Молчанова А.А. Микроциркуляция у больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста. Кардиоваск тер профил 2009; 2: 20-7.
12. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
13. Крюков Н.Н., Волобуев А.Н., Романчук П.И. Изменение функций локальных гемодинамических регуляторных систем в генезе изолированной систолической гипертензии. Кардиология 1998; 7: 76-8.
14. Шляхто Е.В. Гипертоническая болезнь. Патогенез и прогрессирование с позиции нейрогенных механизмов. Кардиоваск тер профил 2003; 3: 22-6.
15. Lage SG, Kopel L, Monacini MC, et al. Carotid arterial compliance in patients with congestive heart failure Secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1994; 74(7): 691-5.
16. Лукьянов В.Ф., Лукьянова С.В. Распределение кровотока при гипертонической болезни. РКЖ 2002; 5: 33-7.

Поступила 29/04-2009

Прогностическая значимость метаболических эффектов антигипертензивных препаратов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета

М.В. Строева², М.Н. Мамедов^{1*}

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий;

²Городская больница № 49. Москва, Россия

Metabolic effects of antihypertensive medications: prognostic role in the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus

M.V. Stroeveva², M.N. Mamedov^{1*}

¹State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies; ²City Clinical Hospital No. 49. Moscow, Russia

В последние годы большое значение уделяется метаболическим факторам риска (ФР), имеющим важное прогностическое значение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа. В литературе метаболические эффекты антигипертензивных препаратов активно обсуждаются. Установлено, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты кальция и агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов (АИР) не оказывают негативного влияния на метаболические ФР, тогда как диуретики (Д) и β-адреноблокаторы могут ухудшать прогноз. В новых европейских рекомендациях α-адреноблокаторы и АИР не рассматриваются препаратами первой линии из-за отсутствия убедительных данных об их влиянии на конечные точки. В статье подробно анализируются результаты крупных международных исследований с использованием Д. В частности, обсуждается целесообразность применения тиазидных Д в малых дозах в составе комбинированной терапии у лиц с метаболическими нарушениями и высоким сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболические нарушения, сердечно-сосудистый риск.

Recently, more and more attention has been paid to metabolic risk factors (RFs), due to their prognostic importance in the development of cardiovascular disease (CVD) and Type 2 diabetes mellitus. The metabolic effects of antihypertensive medications are actively discussed in the literature. It has been demonstrated that ACE inhibitors, calcium antagonists, and I₁-imidazole receptor agonists (IRA) do not affect metabolic RFs, while diuretics (D) and beta-adrenoblockers could worsen the prognosis. In the new European guidelines, alpha-adrenoblockers and IRA are not regarded as first-choice medications, due to the lacking evidence of their effects on end-points. The paper analyses in detail the results of large-scale international trials on D. In particular, the authors discuss the potential of low-dose thiazide D, as a part of combined therapy, in patients with metabolic disturbances and high cardiovascular risk.

Key words: Arterial hypertension, metabolic disturbances, cardiovascular risk.

Роль метаболических факторов риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений

Согласно результатам проспективных исследований в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) играют важную роль ~ 10 факторов риска (ФР). Если в 70-х годах прошлого века доминирующими ФР считали гиперхолестеринемию (ГХС), курение и артериальную

гипертонию (АГ), то за последнее время значительно увеличилась роль ожирения (Ож), сахарного диабета (СД) и других метаболических нарушений [1].

Эксперты ВОЗ объявили Ож эпидемией цивилизации. Показана его роль в развитии СД 2 типа (СД-2) – 57%, АГ – 17% и ишемической болезни сердца (ИБС) – 17% [2]. В последние годы сформир-

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

[*Строева М.В. – врач-кардиолог; Мамедов М.Н. (*контактное лицо) – руководитель лаборатории оценки и коррекции сердечно-сосудистого риска].

рвалось мнение о том, что, так называемый, абдоминальный тип Ож, характеризующийся отложением жировой ткани в верхней части туловища имеет более негативное прогностическое значение. Абдоминальный жир – это активный эндокринный орган, синтезирующий и выделяющий в кровь биологические активные вещества, участвующие в регуляции гомеостаза сердечно-сосудистой системы: лептин, адипонектин, фактор некроза опухоли- α , интерлейкины, ингибитор активатора плазминогена-1 и ангиотензин [3]. Установлено, что при увеличении массы жировой ткани прогрессирует тканевая инсулинорезистентность (ИР) и, как следствие, развивается компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ), которая в свою очередь нарушает липидный обмен – соотношение между атерогенными и неатерогенными липопротеидами вызывая: гипертриглицеридемию (ГТГ), снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), повышение фракции ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Необходимо подчеркнуть, что каждая составляющая дислипидемии (ДЛП) является независимым ФР ССЗ [4]. В частности, в исследовании INTERHEART было показано, что ДЛП, которая оценивалась как нарушение соотношения между аполипопротеином (апо) В/апоА1 (соотношение белка-носителя “плохого” и “хорошего” ХС) является самым сильным предиктором развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) [5]. С другой стороны, было продемонстрировано, что снижение уровня ХС ЛВП на 1% ассоциируется с увеличением коронарного риска на 3-4%.

В крупных, клинико-эпидемиологических исследованиях последних лет доказано, что частота ИМ и мозгового инсульта (МИ) у больных СД в 2-3 раза выше по сравнению с пациентами, имеющими нормальный углеводный обмен. Хроническая гипергликемия – основной признак СД, является значимым и независимым ФР ССЗ. Исследование, проведенное в Финляндии, установило, что смертность от ОИМ сопоставима у больных СД, не имевших в анамнезе ИБС, с лицами без СД, с ИМ в анамнезе [6]. Согласно недавно опубликованным результатам исследования EuroHeart Survey установлено, что среди лиц с ОИМ у 60% обнаружены те или иные нарушения углеводного обмена, в т.ч. у 25% – СД-2 [7].

В последние годы накоплен опыт, свидетельствующий о том, что нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) обладает большой прогностической значимостью в отношении сердечно-сосудистых событий (ССС). Неблагоприятное прогностическое значение постнагрузочной гипергликемии было подтверждено в исследовании DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe), в котором оценивали риск смерти при разных вариантах гипергликемии у > 25 тыс. пациентов в течение 10 лет. Наличие гипергликемии

через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой сопровождалось достоверным увеличением риска смерти от любых причин, в то время как гипергликемия натощак имела меньшее прогностическое значение [8]. Таким образом, НТГ является не только стадией, предшествующей развитию СД, но и выступает в качестве независимого ФР сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

На протяжении последних 30 лет гиперурикемия считается одним из значимых метаболических ФР. У пациентов с повышенными уровнями мочевой кислоты (МК) сопутствующие метаболические нарушения выявляются не менее чем в 70-80% случаев. Одним из возможных механизмов влияния повышенного уровня МК на сердечно-сосудистый прогноз является усиление перекисного окисления липидов и образования свободных кислородных радикалов, что в свою очередь способствует атерогенезу. Другим возможным механизмом служит усиление адгезии и агрегации тромбоцитов [9]. В настоящее время остается спорным вопрос, является ли гиперурикемия независимым ФР ССС либо развивается вследствие влияния других ФР: АГ, ДЛП, ГИ. Имеющиеся в настоящее время результаты исследований противоречивы. Одни из них отмечают независимую от других ФР связь между гиперурикемией и сердечно-сосудистым риском – The Chicago Industry Heart Study, NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) [10], другие, напротив, такой связи не подтверждают – ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) [11].

Таким образом, в реальной клинической практике метаболические ФР приобретают большое значение, своевременная коррекция которых может способствовать снижению ССО, связанных с атеросклерозом.

Метаболические эффекты антигипертензивных препаратов

В настоящее время в арсенале врача имеется достаточно большое количество эффективных антигипертензивных препаратов (АГП) из следующих групп: β -адреноблокаторы (β -АБ), диуретики (Д), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов к АТ II (АРА). α -АБ и агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов (АИР) применяются с меньшей частотой.

Однако не все из вышеперечисленных препаратов могут быть одинаково безопасными у пациентов с метаболическими нарушениями. В последних европейских рекомендациях по АГ детально освещаются метаболические эффекты АГП и их прогностическая значимость в плане развития ССС и новых случаев СД-2 [12]. В таблице 1 представлен анализ исследований по влиянию АГП на риск развития СД-2 по сравнению с плацебо и между собой.

Риск развития СД в рандомизированных исследованиях с применением АГП

Исследование	Препараты	Длительность исследования (годы)	ОР	p
CHARM	БРА/ плацебо	3,1	0,78	0,02
HOPE	ИАПФ/плацебо	4,5	0,66	<0,001
PEACE	ИАПФ/плацебо	4,8	0,83	0,01
ALLHAT	ИАПФ/Д	4	0,78	<0,001
ALPINE	БРА/Д	1	0,13	0,030
CAPP	ИАПФ/ β -АБ + Д	6,1	0,86	0,039
ALLHAT	АК/Д	4	0,84	0,04
ASCOT	АК/ β -АБ + Д	5,5	0,70	0,001
VALUE	БРА/АК	4,2	0,77	0,0001

Примечание: ОР – относительный риск, CHARM – Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity, PEACE – Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition.

β -АБ представляют достаточно неоднородную группу, включающую как неселективные, так и высокоселективные препараты. В связи с этим их влияние на метаболический профиль неравнозначно. Все негативные метаболические эффекты β -АБ связаны с блокадой β_2 -адренорецепторов. В то же время назначение высокоселективных препаратов в среднетерапевтических дозах является оправданным у больных с метаболическими нарушениями. Селективность β -АБ носит дозозависимый характер. Доказано, что они изменяют толерантность к глюкозе вследствие снижения чувствительности тканей к инсулину и нарушения его секреции поджелудочной железой. Установлено также негативное влияние β -АБ на липидный спектр в виде повышения уровня триглицеридов (ТГ), снижения концентрации ХС ЛВП из-за уменьшения активности липопротеинлипазы (ЛПЛ), расщепляющей ТГ до свободных жирных кислот.

β -АБ и Д первыми из всех АГП доказали свою эффективность в снижении уровня артериального давления (АД) и ССС. Однако в последние годы большое внимание уделяется неблагоприятным метаболическим изменениям, возникающим при длительной терапии тиазидными Д (тД). В ряде крупных, международных исследований установлено их неблагоприятное влияние на липидный спектр, гликемический статус и уровень МК. В рандомизированном, крупномасштабном исследовании INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) выявлены отрицательные метаболические изменения на фоне приема 25 мг гидрохлортиазида (Гхт) в комбинации с 2,5 мг амилорида по сравнению с нифедипином [13]. В исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) также установлено, что частота ГХС и новых случаев СД была достоверно выше в группе хлорталидона, чем в группе амлодипина и лизиноприла [14]. С другой стороны масштабное исследование ARIC с участием 12 тыс. лиц

без СД не выявило увеличения риска СД-2 у пациентов, принимающих 12,5-25 мг тД в течение 6 лет [15].

Предполагают, что механизм диабетогенного эффекта тД связан с их калий-выводящим действием, которое носит дозозависимый характер. Влияние разных доз Гхт на ряд параметров гомеостаза представлено в таблице 2. Потеря внеклеточного и внутриклеточного калия в β -клетках поджелудочной железы нарушает секрецию инсулина и, соответственно, приводит к гипергликемии. На фоне длительного приема тД также может повышаться уровень МК. Одним из механизмов этого служит конкурентное связывание Д места канальцевой экскреции МК. Помимо этого, из-за уменьшения объема циркулирующей жидкости повышается реабсорбция уратов [16].

Традиционно ИАПФ рассматриваются в качестве препаратов с нейтральным или слабopоложительным метаболическим влиянием. Установлено, что ИАПФ повышают чувствительность тканей к инсулину, что ассоциировано со снижением риска возникновения новых случаев СД у больных АГ – исследование HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) с рамиприлом, CAPP (Captopril Prevention Project) с каптоприлом, ALLHAT с лизиноприлом [14,17,18].

В последние годы α -АБ все реже используются в качестве АГП как правило, их назначают при сочетании АГ и аденомы предстательной железы. В литературе указан позитивный метаболический эффект этой группы: снижение уровня общего ХС (ОХС), ХС ЛНП, ТГ и повышение ХС ЛВП. Механизм благоприятного влияния на липидный спектр связывают с уменьшением активности ГМК-КоА-редуктазы (один из ферментов биосинтеза ХС в печени), повышением активности ЛПЛ, активацией рецепторов для ХС ЛНП, что повышает их связывание на 40% [19]. Длительное применение α -АБ повышает чувствительность тканей к инсулину. Механизм этого действия до конца не изучен. Предполагают, что ИР мышечной ткани под воз-

действием α -АБ снижается за счет увеличения мышечного кровотока и усиления утилизации глюкозы мышечной тканью. Однако в клинической практике препараты этой группы мало применяются. В новых европейских рекомендациях α -АБ также как селективные АИР не вошли в основную группу АГП [12]. Моксонидин эффективно снижает АД, подавляет гиперсимпатикотонию, уменьшает ИР, при этом показатели липидного обмена не изменяются [20], снижает уровень глюкозы крови натощак [21].

Широкомасштабные исследования по изучению метаболических эффектов АК подтвердили метаболическую нейтральность этих препаратов. В среднетерапевтических дозах АК не влияют на углеводный и липидный обмены. В частности, исследование, выполненное в ГНИЦ ПМ МЗ РФ, показало, что на фоне приема дилтиазема отсутствовала достоверная динамика его влияния на метаболические показатели: ОХС, ТГ, ХС ЛВП и гликемию.

БРА считаются метаболически слабopоложительными или нейтральными препаратами. Исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) продемонстрировало достоверно более низкую частоту возникновения новых случаев СД в группе лозартана на 25% [22]. Схожие результаты по снижению случаев СД de novo получены в исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation). У пациентов, лечившихся валсартаном, риск СД-2 был ниже на 23% по сравнению с лицами, принимающими амлодипин [23].

В таблице 3 суммированы метаболические эффекты различных АГП.

Комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ): актуальность применения Д в составе комбинированных препаратов

Известно, что главной задачей лечения пациентов с АГ является максимальное снижение суммарного риска ССО. Следовательно, важнейшим условием эффективной АГТ является адекватный контроль АД, т. е. достижение его целевого уровня, которое имеет разное значение у различных групп (гр.) пациентов. Если в общей гр. это значение составляет < 140/90 мм рт.ст., то при СД и поражении почек рекомендуется снижение АД < 130/80 мм рт.ст. [24]. Особенно тяжело достичь эффективного контроля АД у пациентов с метаболическими нарушениями и высоким риском ССС [25]. Это связано с тем, что в развитии АГ участвуют несколько патогенетических механизмов: активация симпатoadреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, нарушение реабсорбции натрия с задержкой жидкости в организме, изменением транспорта ионов [32]. Для эффективного снижения АД у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями часто необходимо применение комбинированной АГТ. По результатам

Таблица 2

Метаболические эффекты различных доз Гхт [35]

Параметр, ммоль/л	Плацебо	Гхт, 3 мг	Гхт, 6 мг	Гхт, 12,5 мг
Натрий	-1,10	-1,60	0	-0,60
Калий	-0,12	-0,09	-0,02	-0,19
Магний	0	-0,10	0,02	0,02
Мочевая кислота	-1,20	9,20	10,3	36,80
Глюкоза	-0,03	0,04	-0,21	0,12

Примечание: $p < 0,05$.

крупных, клинических исследований достижение целевых уровней АД в большинстве случаев возможно только на фоне ≥ 2 препаратов. В исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) число таких пациентов составило 45%, ALLHAT – 62%, INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study) – 80%, LIVE – 92% [14,22,28,33].

В настоящее время достаточно хорошо известны оптимальные комбинации АГП. К ним относятся ИАПФ + Д; БРА + Д; ИАПФ + АК; БРА + АК; АК + Д; β -АБ + Д; β -АБ + α -АБ. Однако для некоторых из вышеперечисленных комбинаций определение “рациональность” нуждается в некоторых оговорках. Согласно рекомендациям ВНОК по АГ применение комбинации β -АБ + Д возможно только при использовании в качестве β -АБ небиволола, бисопролола или карведилола и по возможности рекомендуется избегать назначения данной комбинации у пациентов с метаболическими нарушениями и высоким риском развития СД [24]. Такая “оговорка” сделана исходя из выводов многих крупных исследований.

Результаты последних работ заставляют задуматься о целесообразности применения Д в составе комбинированной терапии для лечения АГ у пациентов с высоким риском ССС. Комбинация β -АБ + Д имеет негативные метаболические эффекты. Например, в исследовании ALPINE (Antihypertensive treatment and Lipid Profile In a North of Sweden Efficacy evaluation) сравнивались два вида лечения: β -АБ (атенолол) + Д (Гхт) и БРА (кандесартан) + АК (фелодипин). Оба режима терапии имели хороший антигипертензивный эффект. Однако на фоне приема β -АБ + Д отмечены неблагоприятные метаболические сдвиги: повышение содержания инсулина, ХС ЛНП, ТГ, снижение ЛВП. В группе Гхт + атенолола чаще регистрировали СД-2 [26].

Сравнивали два режима АГТ: “старый” (β -АБ + Д) и “новый” (АК + ИАПФ) в исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). Изучали влияние двух режимов терапии на первичную конечную точку – суммарную частоту развития нефатального ИМ, включая, так называемый, немой ИМ, и фатальной ИБС. Вторичными конечными точками были общая летальность, сердечно-сосудистая летальность, частота развития МИ, всех коронарных событий, всех ССС, необходимость хирургической реваскуляризации, развитие СД. В исследовании были

Таблица 3

Метаболические эффекты АГП					
	ОХС	ТГ	Глюкоза	ХС ЛВП	ИР
ИАПФ	0	0	0	0	0/↓
Д	↑	↑	↑	↓	↑
β-АБ	↑	↑	↑	↓	↑
α-АБ	0/↓	↓	↓	↑	↓
АК	0	0	0	0	0
БРА	0	0	0	0	0/↓
АИР	0	0	0/↓	0	↓

Примечание: ↓ – снижают, 0 – нейтральны, ↑ – повышают.

включены 19527 больных АГ в возрасте 40–79 лет без коронарных событий в анамнезе, имеющих ≥ 3 ФР. В результате исследования отсутствовали достоверные различия в частоте наступления первичной конечной точки между гр. Однако терапия в гр. амлодипин + периндоприл привела к снижению ряда вторичных конечных точек, а именно на 30% снизилось число новых случаев СД-2, общая летальность – на 11%, число всех ССС и случаев реваскуляризации миокарда – на 16% [27].

С другой стороны, более раннее исследование INVEST не выявило каких-либо различий в частоте кардиальных и церебральных осложнений между двумя стратегиями АГП: верапамил + трандолаприл с одной стороны и ателолол + Гхт с другой [28].

Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что в этих исследованиях в качестве β-АБ назначали “старый” препарат – ателолол, который по данным ряда мета-анализов не уменьшал общую и сердечно-сосудистую смертность по сравнению с плацебо и оказывал прогностически неблагоприятное действие [29]. Очевидно, что при назначении комбинации β-АБ + Д происходит суммирование отрицательных метаболических эффектов, что не позволяет применять эту комбинацию в качестве препаратов первого выбора у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями.

В настоящее время одной из наиболее часто назначаемых комбинаций АГП является ИАПФ + Д. Представлен достаточно широкий ряд препаратов с фиксированными дозами ИАПФ + Д. Высокая эффективность и безопасность такой комбинации отмечена в рекомендациях ВНОК и ЕОК [12,24]. Однако результаты недавно опубликованного исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) вполне возможно заставят пересмотреть эти положения. В конце марта 2008г были доложены окончательные результаты исследования ACCOMPLISH, в котором 11462 пациентов с АГ, и признаками поражения органов-мишеней или с сопутствующими ССЗ и почечными заболеваниями были рандомизированы в 2 гр. Одна гр.

получала комбинацию амлодипин + беназеприл, вторая – комбинацию беназеприл + Гхт. Доза амлодипина титровалась до 10 мг/сут., беназеприла до 40 мг/сут., Гхт до 25 мг/сут. Исследование продолжительностью 36 мес. показало, что комбинация ИАПФ + АК достоверно лучше влияет на большинство конечных точек: сердечно-сосудистую смертность и ССЗ, ИМ, МИ, снижение частоты процедур реваскуляризации [30].

К рациональным комбинациям относится также сочетание АК + Д. Однако оно отнесено к списку рациональных в рекомендациях ВНОК только в 2004г. В настоящее время эти препараты не имеют лекарственных форм в виде фиксированных комбинаций. Совместное применение этих препаратов и их влияние на метаболический профиль малоизучены.

Конечно, окончательно решить вопрос о том, чего же больше, пользы или вреда, от назначения Д в составе комбинированной АГП для лечения АГ в настоящее время невозможно. Многие годы Д доказывали свою эффективность и пользу, являясь препаратами первого выбора для лечения АГ. В частности, мета-анализ крупномасштабных исследований эффективности АГП Д выявил снижение риска развития МИ на 38%, ИБС – на 16% [31]. В рамках метаболической теории обсуждается вопрос о целесообразности использования этих препаратов для лечения пациентов с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском. Вполне возможно, что через некоторое время отношение к Д будет пересмотрено кардинально, в сторону уменьшения их значимости в лечении АГ с сопутствующими ФР.

Заключение

Таким образом, в реальной клинической практике у пациентов все чаще встречается сочетание метаболических ФР, что, безусловно, имеет негативное прогностическое значение в плане развития ССЗ и ССО. С этой точки зрения метаболические эффекты АГП имеют прогностическое значение, поскольку, с одной стороны, достижение целевого уровня требует увеличения дозы препаратов, с другой стороны, увеличение дозы увеличивает частоту возможных побочных эффектов.

У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и метаболическими нарушениями АГП первого выбора являются ИАПФ, БРА и АК. При необходимости назначения комбинированной терапии наряду с безопасными комбинациями – ИАПФ + АК, БРА + АК, также могут использоваться комбинации, в состав которых входит Д в низких терапевтических дозах, которые благоприятно влияют на прогноз за счет выраженного антигипертензивного действия.

Литература

1. Оганов Р.Г. Концепция факторов риска как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Врач* 2001; 7: 3-6.
2. WHO/FAO. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Technical Report Series no. 916. WHO, Geneva, 2003.
3. Scherer PE. Adiponectin: its multiple roles. *Diabetes UK, Diabetic Medicine* 2006; 23(Suppl.4): 43.
4. Homma Y. Predictors of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2004; 11(5): 265-70.
5. 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: 937-52.
6. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
7. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004; 25(21): 1880-90.
8. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-21.
9. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricaemia in hypertension, cardiovascular disease, end renal disease. *AM J Kidney Dis* 1999; 33: 225-34.
10. Alderman MH. Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease. *Cur Hyperten Rep* 2001; 3:184-9.
11. Goya Wannamethee S. Serum Uric Acid Is Not an Independent Risk Factor for Coronary Heart Disease. *Curr Hyperten Rep* 2001; 3:190-6.
12. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC). Рекомендации 2007 года по лечению артериальной гипертензии. *РФК* 2008; 2: 93-123.
13. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000; 356: 366-72.
14. The ALLHAT Officers and Coordinators Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
15. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and anti-hypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *New Engl J Med* 2000; 342: 905-12.
16. Oparil S, Weber M. Hypertension: a companion to Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia: W.B.Saunders Company 2000.
17. HOPE study investigators Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
18. CAPPP. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the captopril prevention project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 611-6.
19. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Из-во МИА. Москва 2006; 225-6.
20. Sanjuliani AF, Francischetti EA, Genelhu de Abreu V. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma rennin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients. *J Clin Basic Cardiol* 2004; 7: 19-25.
21. Kaan E, Zeigler D, Frohly P, et al. Effect of moxonidine and agmatine on glucose metabolism. *Cardiovasc Risk Factors* 1996; 5: 331-8.
22. Dahlov 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.
23. 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; 363:1198-204.
24. Третий пересмотр рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. Москва "Силиция-Полиграф" 2008; 20-56.
25. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома. Пособие для врачей. Под редакцией Оганова Р.Г., Мамедова М.Н. Из-во Медицинская книга. Москва 2007; 49-56.
26. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *Hypertension* 2003; 21: 563-74.
27. Dahlof B, Sever P, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the ASCOT-BPLA: a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
28. Pepine C, Handberg EM, Cooper-deHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-16.
29. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684-9.
30. Jamerson KA, on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Avoiding cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension. American College of Cardiology Scientific Sessions; March 31, 2008; Chicago, IL.
31. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II: Effects of short-term reductions of blood pressure – an overview of the unconfined randomized drug trials in an epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
32. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. Из-во Универсум Паблицинг. Москва 2005; 8-28.
33. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
34. Jounela AJ, Lilij M, Lumme J. Relation between low dose of hydrochlorothiazide, antihypertensive effect and adverse effects. *Blood Press* 1994; 3(4): 231-5.

Поступила 24/02-2009

Новые возможности в лечении больных легочной артериальной гипертензией: Европейские рекомендации 2009 года

Т.В. Мартынюк*, С.Н. Наконечников, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологии". Москва, Россия

New perspectives in pulmonary arterial hypertension treatment: 2009 European recommendations

T.V. Martynyuk*, S.N. Nakonechnikov, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) относится к числу наиболее тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы, характеризуется прогрессирующим течением с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности и крайне неблагоприятным прогнозом. В сентябре 2009г Европейским Обществом Кардиологов и Европейским Респираторным Обществом была принята новая версия рекомендаций по диагностике и лечению больных ЛАГ. В них рассматриваются средства поддерживающей терапии, обсуждаются данные исследований о применении оральных антикоагулянтов, диуретиков, сердечных гликозидов, оксигенотерапии, специфическая терапия, включающая антагонисты кальция, простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, а также хирургические методы лечения. Современные медикаментозные подходы с использованием препаратов специфической терапии и их комбинаций открывают новые перспективы эффективного лечения больных ЛАГ, улучшают их прогноз. Результаты мета-анализа 23 рандомизированных исследований показали 43% снижение смертности и 61% снижение частоты госпитализации у больных ЛАГ, получавших специфическую терапию (в среднем лечение продолжалось 14,3 нед.). Препараты специфического лечения за рубежом включены в специальные программы. В России официально для лечения больных ЛАГ одобрен бозентан. В ближайшем будущем ожидается регистрация ингаляционного илопроста и силденафила цитрата.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, антагонисты кальция, антикоагулянты, диуретики, антагонисты рецепторов эндотелина, простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5.

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is one of the most severe cardiovascular disorders. It is characterised by progressing clinical course, right ventricular failure development, and very poor prognosis. In September 2009, the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society released a new revision of clinical recommendations on pulmonary hypertension (PH) diagnostics and treatment. The recommendations review the evidence for supportive therapy (oral anticoagulants, diuretics, digitalis medications, and oxygen), specific therapy (calcium antagonists, prostanoids, endothelin receptor antagonists, and phosphodiesterase 5 inhibitors), and surgery. Modern pharmaceutical approaches, including specific therapy medications and their combinations, could increase the effectiveness of PH treatment and improve PH prognosis. The meta-analysis of 23 randomised trials demonstrated that in PAH patients, specific therapy (mean duration 14,3 weeks) decreased mortality and hospitalisation rates by 43% and 61%, respectively. In other countries, specific therapy medications are included into targeted treatment programs. In Russia, only bosentan is officially recommended for PAH treatment, while the registration of inhaled iloprost and sildenafil citrate is expected in the nearest future.

Key words: Pulmonary arterial hypertension, calcium antagonists, anticoagulants, diuretics, endothelin receptor antagonists, prostanoids, phosphodiesterase 5 inhibitors.

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: trukhiniv@mail.ru
тел.: (903) 121 86 34

[Мартынюк Т.В. (*контактное лицо) – с.н.с. отдела системных гипертензий, Наконечников С.Н. – ученый секретарь, Чазова И.Е. – руководитель отдела системных гипертензий].

В сентябре 2009г экспертами Европейского Общества Кардиологов и Европейского Респираторного Общества была принята новая версия рекомендаций по диагностике и лечению больных легочной гипертензией (ЛГ). За последние несколько лет в результате проведения значительного количества рандомизированных исследований в клиническую практику удалось внедрить 8 лекарственных препаратов с различными механизмами действия и путями назначения, что существенно улучшило возможности лечения больных с артериальной ЛГ (ЛАГ). За счет новых инновационных разработок в ближайшее время ожидается пополнение арсенала лекарственной терапии [1].

Результаты мета-анализа 23 рандомизированных исследований, выполненных за период до октября 2008г, показали 43% снижение смертности и 61% снижение частоты госпитализации у больных ЛАГ, получавших специфическую терапию, по сравнению с плацебо [2]; средний период лечения составлял 14,3 нед. Однако ЛАГ по-прежнему остается неизлечимым заболеванием. Возможности медикаментозного и интервенционного лечения больных ЛАГ в запущенных стадиях заболевания ограничены и часто сопровождаются выраженными побочными эффектами.

В клинической практике на протяжении десятилетий у больных ЛГ успешно используются различные виды терапии, такие как антикоагулянты, оксигенотерапия, антагонисты кальция (АК). Они рассматриваются как общепринятые и эффективные, хотя их эффективность не была доказана результатами рандомизированных исследований.

Как и ранее, в последних Европейских рекомендациях те или иные терапевтические мероприятия различаются по классу рекомендаций и уровню доказательности (таблицы 1 и 2) [1]. В таблице 3 предложена классификация рекомендаций в зависимости от уровня доказательной базы для больных идиопатической ЛГ (ИЛГ).

Как и прежде, уровень доказательности устанавливается на основании числа рандомизированных, контролируемых исследований, проведенных по определенному виду лечения с учетом специфических требований к редким заболеваниям. Нерандомизированные исследования включают в категорию С, множественные рандомизированные исследования с противоречивыми данными – в категорию В.

Отдельный раздел Европейских рекомендаций 2009г посвящен целям терапии с акцентом на индивидуальный подход к лечению больных ЛАГ [1]. Например, увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6мх) > 400 м является желательным для больных ЛАГ. Пациенты < 50 лет обычно способны проходить > 500 м, несмотря на наличие тяжелой ЛГ и дисфункцию правого желудочка (ПЖ). Таким больным рекомендуется проводить

кардиопульмональный тест с определением пикового потребления кислорода (O_2), вентиляционной эффективности, максимального систолического артериального давления (АДmax) на высоте нагрузки и/или катетеризацию правых отделов сердца для объективной оценки функции ПЖ [3]. Изучение уровня биомаркеров, эхокардиографических (ЭхоКГ) и гемодинамических параметров позволяет определить стабильность состояния больного. Параметры, оценивающие прогноз больных ЛАГ, стратегия динамического наблюдения представлены в таблицах 4, 5 и 6.

Роль общих мероприятий сложно переоценить. Часто диагноз ЛГ становится причиной социальной изоляции, поэтому мотивация больных участвовать в сообществах больных крайне важна для повышения их уверенности в себе, общего настроения, состояния, общения (таблица 7) [1].

Физическая активность. В этом разделе, по-прежнему, подчеркивается, что больные ЛАГ должны выполнять нагрузки в пределах той физической активности (ФА), которая возможна исходя из клинической симптоматики. Важно избегать появления тяжелой одышки, головокружений, болей в груди. Показана роль специальных программ для улучшения физического статуса больных ЛАГ [1]. Необходимым условием является постоянный контроль медицинского персонала за проведением комплекса реабилитации. Ежедневные дозированные и регулируемые физические нагрузки (ФН) способствуют улучшению качества жизни (КЖ) и симптоматики болезни.

Беременность, роды, заместительная гормонотерапия (ЗГТ) в постменопаузальном периоде. В соответствии с мнением экспертов ВОЗ, рекомендациями Европейского Общества Кардиологов беременность противопоказана больным ЛАГ, т. к. материнская смертность составляет 30-50% [4]. В новых рекомендациях подчеркивается, что относительно мер контрацепции меньше ясности. Барьерные методы безопасны, но не обеспечивают надежного эффекта. Препараты прогестерона (медроксипрогестерона ацетат, этоноргестрел) эффективны и безопасны в связи с отсутствием потенциального риска, связанного с применением эстрогенов, которые ранее использовались в оральных контрацептивах. Впервые подчеркивается, что бозентан может снижать эффективность оральных контрацептивов. Для достижения надежного эффекта целесообразно сочетать два метода контрацепции. Возможно также применение интравагинальных препаратов. В случае беременности больная должна быть предупреждена о высоком риске фатального исхода и необходимости прерывания беременности.

Как и ранее, ЗГТ показана пациенткам с ЛГ в постменопаузе лишь при выраженных климактерических симптомах и непременно при условии адекватной терапии антикоагулянтами.

Таблица 1

Классы рекомендаций

Класс рекомендаций	
Класс I	Доказательства и/или единое мнение, что данная диагностическая процедура или лечение эффективно и полезно
Класс II	Противоречивые данные и мнения об эффективности, пользе лечения
Класс II а	Соотношение данных/ мнений в пользу эффективности, пользы лечения
Класс II б	Соотношение данных/ мнений не совсем установлены
Класс III	Данные или единое мнение, что лечение/ процедура не является полезным, эффективным, а в ряде случаев может быть даже опасным

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровни доказательности	
Уровень А	Данные получены по результатам множества рандомизированных, клинических исследований или мета-анализов
Уровень В	Данные получены по результатам 1 рандомизированного исследования или масштабных исследований с неопределенными результатами
Уровень С	Единое мнение экспертов и/или небольшие неконтролируемые исследования, ретроспективные исследования, регистры

Таблица 3

Классификация рекомендаций в зависимости от уровня доказательной базы для больных ИЛГ

Лечение	Класс рекомендаций			Уровень доказательности
	I	II а	II б	
Общие мероприятия		X		C
ОАК ¹		X		C
Д	X			C
Дигоксин			X	C
O ₂ ²		X		C
АК ³	X			C
Эпопростенол	X			A
Трепростинил		X		B
Илопрост (ингал.)		X		B
Илопрост (в/в)		X		C
Берапрост			X	B
Бозентан	X ⁴			A
Ситакзентан ⁵				B
Амбризентан ⁵				C
Силденафил	X ⁴			A
Комбинированная терапия			X	C
Предсердная баллонная септостомия		X		C
Трансплантация легкого	X			C

Примечание: ¹ – II а для больных с ИЛГ, II б – для др. форм ЛАГ; ² – Если сатурация O₂ артериальной крови < 90%; ³ – Только для больных с положительной ОФП I – при ИЛГ, II б – для других форм ЛАГ; ⁴ – II а В для IV ФК; ⁵ – Препарат доступен только для больных, включенных в рандомизированные, контролируемые исследования. Класс рекомендаций не установлен.

Путешествия. До настоящего времени не проводились клинические исследования, которые бы доказали необходимость дополнительной оксигенотерапии у больных ЛГ во время авиаперелетов. Теоретически, исходя из физиологических аспектов гипоксии, можно предполагать, что она целесообразна у больных с III-IV функциональным классом (ФК) при парциальном давлении O₂ в артериальной крови < 8кПа (60 мм рт.ст.). Скорость 2 л/мин достаточна для повышения давления O₂ до уровня, соответствующего уровню моря. Таким больным оксигенотерапия необходима при полетах на высоте > 1500-2000 м. Всем пациентам, совершающим авиаперелеты в другие страны, важно рекомендовать иметь при себе медицинские документы о диагнозе, местонахождении ближайшего местного центра ЛГ, контакте с ним.

Психологическая поддержка и помощь. Больные ЛГ испытывают существенные ограничения в ФА по сравнению с тем образом жизни, к которому они привыкли до болезни. Информация о тяжести заболевания, полученная больными из немедицинских источников, повышает тревогу или депрессию, что существенно снижает КЖ таких пациентов. Для их адаптации в жизни и обществе, понимания своей болезни показана помощь психолога или психиатра, а также поддержка их семей и других пациентов.

Профилактика инфекционных заболеваний. Возникновение пневмонии усугубляет течение ЛГ, всегда требует быстрой диагностики и немедленного начала эффективного лечения. У 7% больных ЛГ пневмонии являются причиной смертельных исходов. Следует рекомендовать пациентам вакцинацию от гриппа и пневмококковой инфекции. При возникновении лихорадки у больных, находящихся на постоянной терапии эпопростенолом,

Таблица 4

Параметры с доказанной значимостью для оценки тяжести заболевания, стабильности течения, прогноза больных ЛАГ

Лучший прогноз	Прогностические факторы	Худший прогноз
нет	Клинические признаки правожелудочковой сердечной недостаточности	есть
Медленный	Темп прогрессирования симптомов	Быстрый
нет	Синкопе	есть
I, II	ФК (ВОЗ)	IV
> 500 м*	Дистанция в Тбмх	<300м
Пиковое потребление O ₂ >15 мл /мин./кг	Кардиопульмональный нагрузочный тест	Пиковое потребление O ₂ <15 мл /мин./кг
В норме	Уровень BNP/проBNP в плазме крови	Выше нормы
Отсутствие перикардального выпота	ЭхоКГ параметры	Наличие перикардального выпота
Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана >2 см		Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана <1,5 см
Давление в ПП < 8 мм рт.ст.	Гемодинамические параметры	Давление в ПП > 15 мм рт.ст.
СИ > 2,5 л/мин /м ²		СИ < 2,0 л/мин /м ²

Примечание: * – в зависимости от возраста, BNP – мозговой натрийуретический пептид; СИ – сердечный индекс.

Таблица 5

Динамическое наблюдение за больными ЛАГ: рекомендуемые методы и временная шкала

	Исходно (до начала терапии)	Каждые 3-4-мес.	Через 3-4-мес. после начала или смены терапии	В случае клинического ухудшения
Оценка клинического статуса	√	√	√	√
ФК (ВОЗ) ЭКГ				
Проведение Тбмх	√	√	√	√
Кардиопульмональный нагрузочный тест	√		√	√
Уровень BNP/NT-проBNP	√	√	√	√
ЭхоКГ	√		√	√
Катетеризация правых отделов сердца	√		√	√

Таблица 6

Рекомендации по оценке тяжести больных ЛАГ и особенностям динамического наблюдения

Рекомендации	Класс	Уровень доказательности
Рекомендуется оценивать тяжесть ЛАГ у больных с помощью панели данных, включающих параметры клинического, функционального, гемодинамического статуса, уровня биомаркеров, параметров ЭхоКГ	I	C
Рекомендуется проводить регулярные визиты наблюдения каждые 3-6 мес. в т.ч. у стабильных больных ЛАГ	I	C
Рекомендуется целевая стратегия лечения больных ЛАГ	I	C

в первую очередь, следует исключить подозрение на наличие инфекционного процесса, связанного с катетером.

Хирургическая помощь. В новых рекомендациях вновь подчеркивается, что предпочтительным видом анестезиологического пособия является эпидуральная анестезия, которая переносится больными ЛГ лучше, чем общая анестезия. Необходимо осуществлять перевод больных с терапии *per os* на внутривенное (в/в) введение препаратов. Хирургические вмешательства связаны с повышенным риском для больных ЛГ, особенно при IV ФК, а также в случае торакальной или абдоминальной операций. Терапию антикоагулянтами следует прекращать на максимально короткое время. В послеоперационном периоде больным ЛГ обязательно

показана профилактика тромбозов глубоких вен голени.

Фармакологическое лечение

В настоящих рекомендациях выделяются два раздела: поддерживающая терапия, где обсуждаются результаты исследований по применению оральных антикоагулянтов (ОАК), диуретиков (Д), сердечных гликозидов, оксигенотерапии, а также специфическая терапия, включающая АК, простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5.

Антикоагулянты. Назначение ОАК у больных ЛГ связано с традиционными факторами риска (ФР) венозных тромбозов, таких как сердечная недостаточность (СН), малоподвижный образ

Таблица 7

Общие мероприятия		
Рекомендации	Класс реко-менда-ций	Уровень доказа-тельности
Беременность противопоказана больным ЛГ	I	C
Рекомендуется вакцинация больных ЛГ от гриппа и пневмококковой инфекции	I	C
Рекомендована реабилитация больных ЛГ в рамках специальных программ по ФА	IIa	B
Рекомендована помощь психолога/ психиатра	IIa	C
Дополнительное назначение O ₂ больным с III-IV ФК (ВОЗ) при парциальном давлении O ₂ в артериальной крови < 8 кПа (60 мм рт.ст.)	IIa	C
Эпидуральная анестезия-метод выбора при проведении хирургических вмешательств больным ЛГ	IIa	C
Чрезмерная ФА приводит к ухудшению симптоматики у больных ЛГ	III	C

жизни, а также предрасположенности к тромботическим изменениям в легочных сосудах — микроциркуляторном русле и эластических легочных артериях (ЛА).

Эффективность терапии ОАК доказана результатами одноцентровых, ретроспективных исследований у больных ИЛГ и ЛГ, связанной с назначением аноректиков. В настоящее время ОАК показаны больным ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ассоциированной ЛАГ на фоне приема аноректиков. При наличии других причин ЛГ роль ОАК требует дополнительного изучения. Всегда необходимо учитывать соотношение риск/польза у каждого пациента с ЛГ. В частности, у больных портолегочной ЛГ высок риск развития кровотечения из расширенных вен пищевода. Целевые уровни (международного нормализованного отношения) МНО не изменились и составляют у больных ИЛГ в Северной Америке — 1,5-2,5, в Европейских центрах — 2-3. Больным, получающим в/в терапию простаноидами, рекомендовано назначение ОАК при отсутствии противопоказаний в связи с дополнительным риском тромбоза катетера.

Диуретики. Мочегонные препараты позволяют улучшить клиническое состояние больных ЛАГ и рекомендуются во всех случаях развития декомпенсации ПЖ. Отсутствие рандомизированных исследований оставляет клиницистам право выбора конкретного препарата и дозы. Целесообразно присоединение антагонистов альдостерона. Во всех случаях назначения Д необходимо тщательно контролировать уровни электролитов крови, а также функцию почек (таблица 8).

Оксигенотерапия. Нерандомизированные исследования у больных ЛАГ показали, что оксигенотерапия способна снизить легочное сосудистое

Таблица 8

Поддерживающая терапия		
Рекомендации	Класс рекомен-даций	Уровень доказа-тельности
Больным с явлениями правожелудочковой СН и задержки жидкости показано назначение Д	I	C
Рекомендуется длительная постоянная терапия O ₂ больным ЛАГ с парциальным давлением O ₂ в артериальной крови < 8 кПа (60 мм рт.ст.)	I	C
ОАК рекомендуются больным ИЛГ, наследуемой ЛАГ, а также ЛАГ, связанной с приемом аноректиков	IIa	B
ОАК могут быть рекомендованы больным ассоциированными формами ЛГ	IIb	C
Назначение дигоксина рекомендовано больным с наджелудочковыми тахикардиями для урежения желудочкового ритма	IIb	C

сопротивление (ЛСС). Большинство пациентов (за исключением с системно-легочными шунтами) имеют лишь незначительную артериальную гипоксемию в покое при отсутствии открытого овального окна. Существуют данные, указывающие, что дополнительная оксигенотерапия в ночные часы не оказывает влияния на течение синдрома Эйзенменгера. Низкая сатурация O₂ венозной крови связана с низким сердечным выбросом (СВ) при незначительном нарушении вентиляционно-перфузионного соотношения.

Оксигенотерапия рекомендуется больным ЛГ на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), у которых необходимо достижение парциального давления O₂ в артериальной крови > 8 кПа на протяжении не менее 15 ч в сут. В амбулаторных условиях оксигенотерапия необходима для улучшения клинической симптоматики, коррекции десатурации при ФН.

Сердечные гликозиды. Снижение сократительной способности ПЖ является одним из важнейших механизмов прогрессирования СН у больных ЛГ, что определяет показания для назначения сердечных гликозидов. Кратковременное в/в назначение дигоксина у больных ИЛГ вызывает некоторое повышение СВ, а также сопровождается существенным уменьшением уровня норадреналина в крови [5]. Данные о результатах длительного лечения больных ЛГ сердечными гликозидами пока отсутствуют. Назначение дигоксина может быть рекомендовано для урежения желудочкового ритма при наджелудочковых тахикардиях.

Специфическая терапия

Антагонисты кальция. На основании вазоконстриктивной теории патогенеза ЛГ, предложенной П.Вудом, с середины 80-х годов АК широко применяются для лечения больных ЛГ. В настоящее время,

очевидно, что только у меньшей части больных ЛГ при назначении вазодилаторов, в частности АК, возможно достижение клинически значимого снижения давления в ЛА (ДЛА).

По-прежнему, особое место в рекомендациях отводится двум препаратам: нифедипину и дилтиазему [1]. Выбор в пользу одного из них определяется исходной частотой сердечных сокращений (ЧСС). Пациентам с относительной брадикардией следует рекомендовать нифедипин, при относительной тахикардии – дилтиазем. Рекомендуются прежние суточные дозы препаратов, достаточно высокие и доказавшие свою эффективность: для нифедипина – 120-240 мг, для дилтиазема – 240-720 мг. В новых рекомендациях прописан дигидропиридиновый АК III поколения амлодипин в дозе до 20 мг/сут. Необходимо постепенное титрование дозы препаратов. Начальная доза у пациентов с положительной острой пробой составляет 30 мг для нифедипина с медленным высвобождением 2 раза в сут., для дилтиазема – 60 мг 3 раза в сут., для амлодипина – 2,5 мг 1 раз в сут. Затем постепенно в течение нескольких недель дозы препаратов увеличивают до максимально переносимых. Увеличению дозы иногда препятствует системная гипотония, отеки голеней и стоп.

Особое внимание в новых рекомендациях уделяется контролю за стабильностью достигаемого эффекта. У больных ИЛГ при положительной острой пробе спустя 3-4-мес. постоянной терапии АК рекомендуется обязательное проведение контрольной катетеризации правых отделов сердца для оценки эффективности и безопасности лечения. При неадекватном ответе – недостижении I или II ФК (ВОЗ), отсутствии существенного улучшения гемодинамических показателей – следует обсудить коррекцию терапии. Назначение АК без проведения острых фармакологических проб (ОФП) или отрицательной ОФП чревато развитием тяжелых побочных эффектов (ПЭ): гипотонии, синкопе, правожелудочковой СН.

Впервые подчеркивается, что у больных ЛАГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) тесты на вазореактивность часто не позволяют установить возможную эффективность длительной терапии АК, а высокие дозы последних плохо переносятся. Благоприятные эффекты длительной терапии АК в высоких дозах показаны у детей с ИЛГ.

Простаноиды. Простациклин, продуцируемый преимущественно эндотелиальными клетками, оказывает мощное вазодилатирующее действие во всех сосудистых бассейнах, является мощным эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов, оказывает цитопротективный и антипролиферативный эффекты. Роль нарушенной продукции простациклина у больных ЛАГ доказывается как снижением экспрессии простациклинсинтазы

в ЛА, так и уменьшением экскреции его метаболитов с мочой. Это является основанием для использования простациклина для лечения больных ЛАГ, хотя до сих пор не установлено, служит ли нарушение синтеза простациклина причиной или следствием ЛГ.

В последние годы применение простациклина в клинической практике расширилось за счет создания его стабильных аналогов с различными фармакокинетическими особенностями, но с качественно сходными фармакодинамическими свойствами.

Эпопростенол (синтетический простациклин) – стабильный препарат в замороженном сухом виде, растворяемый в щелочном буфере для в/в инфузий, с коротким периодом полужизни (3-5 мин). При комнатной температуре эпопростенол остается стабильным в течение 8 ч, что объясняет необходимость назначения в виде в/в инфузии с помощью помпы и постоянных катетеров (Nickman). Препарат увеличивает СВ и уменьшает ЛСС, при длительном применении улучшает КЖ больных ЛГ, увеличивая толерантность к ФН (ТФН) [6].

Эффективность эпопростенола изучалась в 3 неконтролируемых исследованиях у больных ИЛГ и ЛГ на фоне СЗСТ. Препарат улучшал клиническую симптоматику, ТФН, гемодинамические параметры, прогноз больных ИЛГ (таблица 9).

Длительная терапия эпопростенолом показана больным ЛГ III и IV ФК. После катетеризации инфузия начинается со стартовой дозы 2 нг/кг/мин и постепенно увеличивается на 2 нг/кг/мин каждые 15 мин под контролем состояния (появление побочных эффектов, снижение системного давления). Целевая доза к 4-8 нед. терапии 10-15 нг/кг/мин и периодически увеличивается для преодоления толерантности к препарату. Оптимальная для большинства пациентов доза составляет 20-40 нг/кг/мин. ПЭ – приливы, боли в нижней челюсти, диарея, боли в животе, головные и мышечные боли, артралгии и редко системная гипотония, обычно выражены умеренно и проходят самостоятельно без коррекции дозы. Более серьезные ПЭ эпопростенола связаны с необходимостью использования инфузионной системы (тромбозы катетера, инфекционные осложнения, парадоксальные эмболии, нарушение работы помпы).

В рандомизированных исследованиях была показана эффективность эпопростенола у больных ИЛГ, ЛГ на фоне системной склеродермии, а также в неконтролируемых исследованиях у детей с ИЛГ, при ЛГ на фоне системной красной волчанки (СКВ) и других СЗСТ, врожденных пороках сердца (ВПС), в т.ч. после коррекции порока, портолегочной гипертензии, при ЛАГ на фоне болезни Гоше, при ВИЧ инфекции. Длительная эффективность постоянной инфузии эпопростенола показана при неоперабельной тромбоэмболии ЛА (ТЭЛА). Важно

Таблица 9
Рекомендации по эффективности специфической медикаментозной терапии, предсердной септостомии, трансплантации у больных ЛАГ (класс I) в соответствии с ФК (ВОЗ)

Лечение	Классы рекомендаций – уровни доказательности		
	ФК II	ФК III	ФК IV
АК	I-C ^a	I-C ^a	-
АРЭ Амбризентан	I-A	I-A	IIa-C
Бозентан	I-A	I-A	IIa-C
Ситакзентан	IIa-C	I-A	IIa-C
ИФДЭ типа 5			
Силденафил	I-A	I-A	IIa-C
Тадалафил ^b	I-B	I-B	IIa-C
Простаноиды			
Берапрост	-	IIb-B	-
Эпопростенол (в/в)	-	I-A	I-A
Илопрост (инг.)	-	I-A	IIb-C
Илопрост (в/в)	-	IIb-C	IIb-C
Трепростинил (п/к)	-	I-B	IIb-C
Трепростинил (в/в)	-	IIa-C	IIb-C
Трепростинил (инг.) ^b	-	I-B	IIb-C
Стартовая комбинированная терапия	-	-	IIa-C
Последовательная комбинированная терапия	IIa-C	IIa-B	IIa-B
Предсердная септостомия	-	I-C	I-C
Трансплантация	-	I-C	I-C

Примечание: ^a – только у больных с положительной ОФП I – для больных ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ на фоне приема аноректиков, IIa – при ассоциированных состояниях; ^b – рассматривается фармкомитетами ЕС.

отметить, что резкая отмена препарата опасна в связи с развитием синдрома отмены, клинического ухудшения и даже гибели пациента.

Илопрост – химически стабильный аналог простацилина для в/в применения, назначения рег ос в аэрозольной форме для ингаляций. Последняя форма обеспечивает большую селективность препарата в отношении легочной циркуляции [7].

Эффективность илопроста оценивалась в рандомизированном, плацебо- контролируемом исследовании AIR-1 (Aerosolized Poprost Randomized) у больных ЛАГ и при ТЭЛА. Повторные ингаляции в течение дня проводились 6-9 раз по 2,5-5 мкг на ингаляцию (в среднем до 30 мкг/сут.). При использовании обычных небулайзеров длительность ингаляции составляет 15 мин, применение УЗ-небулайзеров позволяет уменьшить время ингаляции до 5 мин. Илопрост улучшал клиническую симптоматику, ТФН, влиял на ЛСС, частоту клинических событий. Во 2-ом исследовании STEP (Poprost inhalation Safety and pilot efficacy Trial in combination with bosentan for Evaluation in Pulmonary arterial hypertension) у 60 больных, находившихся на лечении бозентаном, добавление к терапии илопроста значительно увеличивало дистанцию в Тбмх ($p < 0,051$) по сравнению с плацебо [8]. В целом,

лечение переносилось хорошо. Наиболее частыми ПЭ были приливы и боли в челюсти.

В длительном, неконтролируемом исследовании 25 больных ИЛГ лечились на протяжении года ингаляционным илопростом 100-150 мкг/сут. В результате лечения увеличение дистанции в Тбмх составило 85 м, среднее ДЛА снизилось, в среднем, на 7 мм рт.ст., СВ увеличился на 0,6 л/мин/м². В небольшом исследовании у больных ЛГ на фоне легочного фиброза острое назначение илопроста вызывало существенную легочную вазодилатацию при постоянном газообмене и стабильном уровне системного АД, что указывает на возможность применения препарата у этой категории больных.

В/в инфузия илопроста также эффективна как и эпопростенола, что было показано в серии небольших исследований при ЛАГ, ТЭЛА. Очевидным преимуществом в/в илопроста является стабильность при комнатной температуре и отсутствие потребности в охлаждении. Форма илопроста рег ос не изучалась у больных ЛАГ.

Трепростинил – трициклический бензидиновый аналог эпопростенола. Препарат стабилен при комнатной температуре в физиологическом растворе, что позволяет использовать его в/в и подкожно (п/к).

В 2002г трепростинил был одобрен Администрацией по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов для лечения больных ЛАГ II, III, IV ФК. Эффективность постоянной п/к инфузии трепростинила изучалась в целом ряде крупных, рандомизированных исследований, выполненных во многих странах мира [9]. В результате терапии трепростинилом у больных ЛАГ доказано улучшение ТФН, гемодинамических показателей, клинических исходов. Наибольшее улучшение отмечалось у исходно наиболее тяжелых больных, а также у тех, кто хорошо переносил высокие дозы препарата (> 13,8 нг/кг/мин).

Начальная доза обычно составляет 1-2 нг/кг/мин, оптимальная – 20-80 нг/кг/мин. Увеличение дозы может сопровождаться появлением ПЭ (локальные боли в месте пункции, приливы, головная боль). Локальные боли в месте пункции, как наиболее частый ПЭ, возникают у 8% больных, что требует отмены или ограничивает увеличение дозы препарата.

Трепростинил недавно одобрен в США для в/в применения у больных ЛАГ. Его эффект в более высоких дозах (в 2-3 раза) сравним с эпопростенолом. Препарат более удобен в применении. Резервуар можно менять каждые 48 ч, а не каждые 12 ч как в случае эпопростенола.

Недавно завершилось рандомизированное исследование 3 фазы TRIUMPH (Efficacy and safety of Inhaled Treprostinil sodium in patients with pulmonary arterial hypertension) с ингаляционным трепростинилом у больных ЛАГ, находящихся на базовой

терапии бозентаном или силденафилом, показавшее улучшение переносимости ФН [1]. В настоящее время в рандомизированном исследовании оценивается эффективность формы трепростинила per os у больных ЛАГ.

Берапрост — первый стабильный аналог простаглицлина для назначения per os. В исследовании ALPHABET (Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European Trial), выполненном в Европе и 2-м исследовании (США) берапрост назначался > 100 больным ЛГ [10]. В одном из них препарат назначали в максимальной дозе 80 мг 4 раза в сут. и показали возможность улучшить ТФН, однако эффект сохранялся только на протяжении 3-6 мес. лечения. При этом не было выявлено существенных позитивных изменений гемодинамических параметров.

Антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ). Эндотелин-1 (ЭТ-1) — это пептид эндотелиального происхождения, характеризующийся мощными вазоконстрикторными и митогенными свойствами в отношении гладкомышечных клеток (ГМК). Эффект ЭТ-1 реализуется за счет связывания с двумя типами рецепторов — типа А (ЭТА), локализующимися на ГМК и типа В (ЭТВ), локализующимися на эндотелиальных и ГМК. Активация ЭТА- и ЭТВ-рецепторов ГМК вызывает вазоконстрикторный и митогенный эффекты. Стимуляция ЭТВ-рецепторов способствует клиренсу ЭТ-1 в легких, увеличению продукции оксида азота (NO) и простаглицлина. Исследования экспрессии ЭТ-1 в легочной ткани подтверждают его роль в патогенезе ЛАГ, однако не установлено, является ли повышенная продукция ЭТ-1 причиной или следствием ЛАГ. Активация системы ЭТ у больных ЛГ является обоснованием для использования антагонистов рецепторов к ЭТ, блокирующих ЭТА-рецепторы или одновременно оба типа рецепторов — ЭТА и ЭТВ [11]. С препаратами этого класса проведено 3 крупных, рандомизированных исследования. В настоящее время показано, что, несмотря на различия активности в отношении различных рецепторов, эффективность двойных и селективных АРЭ у больных ЛАГ сравнима.

Бозентан — первая молекула из класса АРЭ, воздействующая на систему ЭТ-1. Препарат, блокирующий оба типа рецепторов, у больных ЛАГ продемонстрировал способность улучшать ТФН, ФК, гемодинамические и ЭхоКГ параметры, увеличивать время до развития клинического ухудшения [12].

В настоящее время эффективность бозентана показана у больных ИЛГ, ЛГ на фоне СЗСТ, синдроме Эйзенменгера в 5 рандомизированных исследованиях (пилотное исследование 351, BREATHE-1 (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy), BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY (Endothelin Antagonist tRial in miLdly symptomatic PAn patients) [13,14].

В исследовании BREATHE-1 пациенты с ИЛГ и ЛГ на фоне СЗСТ были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения 62,5 мг бозентана или плацебо 2 раза в сут. в течение 4 нед., затем 125 мг или 250 мг 2 раза в сут., соответственно, в течение 12 нед. При применении бозентана в обеих группах отмечалось существенное улучшение гемодинамических параметров, дистанции в Тбмх, клинических исходов, что было более выражено при дозе 250 мг 2 раза в сут. у больных ИЛГ (+54 м и +35 м, соответственно, в группах больных, принимавших 250 мг 2 раза и 125 мг 2 раза). Более заметный эффект наблюдался у больных ИЛГ по сравнению с группой СЗСТ (+46 м в группе активного лечения и +3 м, соответственно) [1].

Повышение ТФН сохранялось у больных при лечении на протяжении более года и ассоциировалось с улучшением гемодинамических параметров и ФК.

На основании результатов двух завершившихся рандомизированных исследований, в которые включали только больных со II ФК или синдромом Эйзенменгера, препарат в настоящее время рекомендован для больных со II ФК и при ЛАГ на фоне врожденных системно-легочных шунтов и синдроме Эйзенменгера. Начальная доза бозентана составляет 62,5 мг 2 раза в сут. Спустя 4 нед. доза должна увеличиваться до 125 мг 2 раза в сут.

У детей дозу бозентана титруют в зависимости от веса. В открытом неконтролируемом исследовании у детей с ЛАГ в возрасте 4-17 лет (BREATHE-3) улучшение гемодинамических параметров наблюдалось к 12 нед. лечения бозентаном в виде монотерапии или в комбинации с эпопростенолом.

Повышение уровня печеночных трансаминаз отмечается у ~ 10% больных дозозависимо и обратимо после уменьшения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом действия бозентана на уровень печеночных ферментов является дозозависимая конкуренция с желчными солями, что приводит к их задержке, оказывая на гепатоциты цитотоксичный эффект. Рекомендуется ежемесячный контроль за уровнем трансаминаз в крови на фоне терапии бозентаном. Возможно снижение уровня гемоглобина вследствие гемодилуции и нарушение сперматогенеза.

Ситакзентан — селективный антагонист рецепторов эндотелина типа А, исследовался в двух рандомизированных исследованиях STRIDE-1 (Sitaxsentan To Relieve Impaired Exercise) и STRIDE-2 у больных ИЛГ и ЛГ на фоне СЗСТ и ВПС II-III ФК [15]. У пациентов, получающих ситакзентан в дозе 100 и 300 мг раз в сут. в течение 12 нед. по сравнению с группой плацебо, отмечалось достоверное улучшение ТФН, гемодинамических параметров, клинических исходов. Дальнейшее наблюдение за больными в течение года показало сохранение эффективности лечения.

При назначении рекомендуемой дозы 100 мг 1 раз в сут. частота повышения уровня трансаминаз составляла 3-5%, в связи с чем необходим ежемесячный контроль за их уровнем. Взаимодействие с варфарином требует уменьшения дозы последнего для предотвращения избыточного повышения МНО.

Амбризентан – несульфонамидный АРЭ, производное пропановой кислоты, селективный антагонист рецепторов ЭТА. Препарат исследовался в пилотном и двух рандомизированных исследованиях ARIES-1 (Ambrisentan in PAH- a phase III, Randomized, Double-blind, placebo-controlled, multicenter, Efficacy Study of Ambrisentan on Subjects with pulmonary arterial hypertension) и ARIES-2. У больных ИЛГ, ЛГ на фоне СЗСТ и ВИЧ инфекции показал эффективность в виде улучшения клинической симптоматики, гемодинамических параметров, повышения ТФН, удлинении времени до развития клинического ухудшения [16]. По меньшей мере, в течение года постоянной терапии эти эффекты сохранялись.

Амбризентан рекомендован для лечения больных ЛАГ II-III ФК в дозе 5 мг 1 раз в сут. с возможным увеличением до 10 мг/сут. Частота нарушений функции печени составляет от 0,8% до 3%, что требует ежемесячного контроля. На фоне терапии амбризентаном чаще по сравнению с другими АРЭ возникают периферические отеки.

Ингибиторы фосфодиэстеразы (ИФДЭ) типа 5. Силденафил – мощный селективный ингибитор циклической гуанозинмонофосфат (цГМФ)-зависимой фосфодиэстеразы (тип 5), предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение ЛСС и перегрузку ПЖ. ИФДЭ типа 5 обладают антипролиферативным эффектом [1]. Три одобренных для лечения эректильной дисфункции препарата – силденафил, тадалафил, варденафил, вызывают выраженную дилатацию легочных сосудов. Максимум действия достигается через 60 мин, 75-90 мин и 40-45 мин, соответственно.

Силденафил – мощный селективный ИФДЭ типа 5. К настоящему времени уже накоплены данные, демонстрирующие хорошую переносимость и эффективность силденафила у больных ЛГ различной этиологии. В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил применялся при ИЛГ, ЛГ, ассоциированной с СЗСТ, ВПС, при ТЭЛА в разовых дозах 25-75 мг 2-3 раза в сут. и вызывал улучшение гемодинамики, ТФН [17].

В рандомизированном исследовании SUPER-1 (Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension) у 278 больных ЛАГ, получавших силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза в сут., отмечалось улучшение клинической симптоматики, гемодинамики, ТФН. Одобренная доза составляет 20 мг 3 раза в сут. Однако стабильный эффект лечения отмечался только при назначении дозы 80 мг 3 раза в сут.

В клинической практике часто требуется повышение дозы до 40-80 мг 3 раза в сут. В исследовании PACES (Pulmonary Arterial hypertension Combination study of Epoprostenol and Sildenafil) изучалась эффективность силденафила в сочетании с в/в эпопростенолом.

Тадалафил – селективный ИФДЭ типа 5, недавно одобренный для лечения эректильной дисфункции. В исследовании PHIRST (Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of the Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Tadalafil in the Treatment in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension) у 406 больных ЛАГ изучалась эффективность препарата в отношении симптоматики, ТФН, гемодинамических параметров, времени до развития клинического ухудшения [18,19]. Больные получали тадалафил в дозах 5, 10, 20, 40 мг 1 раз в сут., причем половина из них находилась на длительной терапии бозентаном. В максимальных дозах профиль ПЭ аналогичен силденафилу (головная боль, приливы).

Перспективные лечебные стратегии. В новых рекомендациях подчеркивается, что, несмотря на прогресс в лечении больных ЛАГ, их функциональный статус и выживаемость остаются неудовлетворительными. В настоящее время интенсивно изучаются возможности воздействия на различные патобиологические механизмы формирования болезни с целью достижения максимального улучшения клинической симптоматики и прогноза. Проводятся исследования II и III фазы со следующими лекарственными препаратами – NO-независимые стимуляторы и активаторы цГМФ, ингаляционный вазоактивный интестинальный пептид, непростаноидный агонист рецепторов простаглицина, тканевой специфический двойной антагонист рецепторов ЭТ, ингибиторы тирозинкиназы, антагонисты серотонина [1].

На экспериментальных моделях изучается стратегия генной терапии. На монокроталиновой модели ЛГ у крыс показана эффективность терапии стволовыми клетками.

Комбинированная терапия. Известно, что термин “комбинированная терапия” подразумевает одновременное использование более чем одного класса специфических лекарственных средств для лечения больных ЛАГ, например, АРЭ в сочетании с простаноидами или ИФДЭ типа 5 или иными новыми препаратами.

Во многих специализированных центрах по лечению ЛАГ комбинированная терапия является стандартом лечения; однако длительность этой терапии, ее эффективность и безопасность до конца не изучены.

Серии клинических исследований показали, что различные комбинации эффективны и безопасны. Относительно небольшое исследование BREATHE-2 выявило тенденцию к улучшению гемодинамических

Таблица 10

Потенциальные лекарственные взаимодействия при терапии ЛАГ

Лекарственный препарат	Механизм взаимодействия	Взаимодействующее лекарство	Результат взаимодействия и рекомендации
Амбризентан		Циклоспорин Кетоназол	Соблюдать осторожность при совместном назначении с Кетоназолом и Циклоспорином
Бозентан	Индуктор CYP3A4	Силденафил	Концентрация Силденафила снижается на 50%, бозентана повышается на 50%. Не требуется коррекции доз др. любых лекарств.
	Субстрат CYP3A4	Циклоспорин	Концентрация Циклоспорина снижается на 50%, концентрация бозентана увеличивается в 4 раза.
	Субстрат CYP3A4	Эритромицин	Увеличивается концентрация Бозентана. При коротком курсе коррекция дозы может не потребоваться.
	Субстрат CYP3A4	Кетоназол	Концентрация Бозентана увеличивается в 2 раза.
	Субстрат CYP3A4+ ингибитор помпы желчных солей	Глибенкламид	Увеличивает вероятность повышения трансаминаз. Потенциальный риск снижения гипогликемического эффекта глибенкламида. Сочетание противопоказано.
	Субстрат CYP2C9 и CYP3A4	Флуконазол, Амиодарон	Значительно увеличивается концентрация Бозентана. Сочетание потенциально противопоказано.
	Индукторы CYP2C9 и CYP3A4	Рифампицин, фенитоин	Концентрация Бозентана уменьшается на 58%. Потребность в коррекции дозы не установлена.
	Индукторы CYP2C9	Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы	Концентрация Симвастатина снижается на 50%. Эффект вероятен при назначении Аторвастатина. Необходим контроль уровня холестерина.
Ситакзентан	Индукторы CYP2C9 и CYP3A4	Варфарин	Увеличивает метаболизм Варфарина, вызывает потребность в коррекции дозы препарата. В начале терапии контроль МНО, в дальнейшем коррекция дозы, как правило, не требуется.
	Ингибитор CYP2C9	Варфарин	Снижается концентрация гормонов. Надежность контрацепции снижается.
	Ингибитор белков переносчика органического аниона	Варфарин	Подавляет метаболизм варфарина. Необходимо снижение дозы на 80%. При начале терапии Ситакзентаном необходим тщательный контроль МНО.
Силденафил	Субстрат CYP3A4	Циклоспорин	Увеличивает концентрацию Ситакзентана. Сочетание противопоказано.
	Субстрат CYP3A4	Бозентан	Концентрация Силденафила снижается на 50%, концентрация бозентана повышается на 50%. Коррекции доз препаратов может не потребоваться.
	Субстрат CYP3A4	Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы	Может увеличиться концентрация Симвастатина/Аторвастатина. Возможно увеличение риска рабдомиолиза. Концентрация Силденафила может повышаться.
	Субстрат CYP3A4	Ингибиторы протеаз ВИЧ	Ритонавир, саквинавир значительно повышают концентрацию Силденафила. Требуется коррекция дозы последнего.
	Индуктор CYP3A4	Фенитоин	Концентрация Силденафила может снижаться.
	Субстрат CYP3A4	Эритромицин	Повышается концентрация Силденафила. Часто не требуется коррекции дозы последнего.
	Субстрат CYP3A4	Кетоназол	Повышается концентрация Силденафила. Часто не требуется коррекции дозы последнего.
	Субстрат CYP3A4	Циметидин	Повышается концентрация Силденафила. Как правило, не требуется коррекции дозы последнего.
Тадалафил	цГМФ	Нитраты, никорандил	Выраженная системная гипотония, сочетание противопоказано
	Субстрат CYP3A4	Бозентан	Концентрация Тадалафила снижается на 42%, концентрация бозентана не меняется. Коррекции доз препаратов может не потребоваться.
	цГМФ	Нитраты, никорандил	Выраженная системная гипотония, сочетание противопоказано

параметров при назначении комбинированной терапии эпопростенолом и бозентаном по сравнению с монотерапией эпопростенолом [13]. В исследовании STER-1 12-недельная терапия ингаляционным илопростом в сочетании с бозентаном выражено увеличивала дистанции в Т6мх [8]. После ингаляции

илопроста ее прирост составлял +26 м (p=0,051). При Т6мх до ингаляции увеличение дистанции по сравнению с плацебо составляло +19 м, что было недостоверным. Через 12 нед. терапии илопростом не отмечалось значимых изменений гемодинамических параметров, однако время до развития клиничес-

кого ухудшения улучшалось по сравнению с группой плацебо (0 событий vs 5 — в группе плацебо). Напротив, исследование COMBI (**C**ombination therapy of **B**osentan and aerosolised **I**loprost in **I**diopathic **P**ulmonary Arterial Hypertension), изучавшее возможности комбинированной терапии илопростом и бозентаном, было досрочно остановлено из-за отсутствия эффекта на ТФН и время до развития клинического ухудшения [20].

В исследовании TRIUMPH эффективность ингаляционного трепростинила оценивалась у больных ЛАГ, уже получавших бозентан или силденафил. При анализе первичной конечной точки дистанция в 6мх по сравнению с плацебо увеличилась на 20 м. Достоверные различия сохранялись через 4 ч после ингаляции (+14 м). При этом между группами отсутствовали различия при анализе динамики индекса одышки по Боргу, ФК, времени до развития клинического ухудшения.

В исследовании PACES силденафил присоединяли к в/в терапии эпопростенолом у 267 больных ЛАГ. Через 12 нед. лечения отмечалась достоверная динамика в 6мх, времени до развития клинического ухудшения. Случаи гибели пациентов (n=7) за период наблюдения наблюдались только в группе плацебо.

Важным фрагментом в разделе “Комбинированная терапия” является изложение фармакокинетических исследований и соответствующих рекомендаций по совместному применению препаратов. В рамках исследования EARLY изучались фармакокинетические взаимодействия бозентана и силденафила, которые являются соответственно ингибитором и индуктором изоферментов цитохрома P450 [14]. При совместном применении концентрация силденафила снижается, а бозентана повышается. Но это не сказывается на эффективности терапии. Не описано подобных взаимодействий между силденафилом и двумя другими АРЭ (таблица 10).

В исследовании PHIRST сочетание тадалафила и бозентана повышало ТФН у больных ЛАГ, были выявлены значимые фармакокинетические взаимодействия.

Важно подчеркнуть, что показанием для комбинированной терапии у больных ЛАГ является отсутствие стабильного клинического эффекта.

Бозентан является индуктором изоферментов CYP3A4, CYP2C9 цитохрома P450. Плазменные концентрации лекарственных препаратов, метаболизируемых указанными изоферментами, уменьшаются при совместном применении с бозентаном. Концентрация бозентана при этом возрастает (таблица 10).

Концентрация бозентана возрастает при совместном применении с ингибиторами CYP3A4 (кетоназол, ритонавир) и/или ингибиторами CYP2C9 (амиодарон, флуконазол). Поэтому бозентан потенциально противопоказан при приеме этих препаратов.

Считается противопоказанным назначение бозентана при приеме следующих препаратов: итраконазол, такролимус, сиролимус, карбамазепин, фенобарбитал, дапсон.

Ситакзентан — ингибитор изофермента CYP2C9 и в меньшей степени — CYP3A4/5, CYP2C19 и CYP2C8 цитохрома P450. Препарат метаболизируется изоферментами CYP2C9 и CYP3A4/5. Ситакзентан может быть субстратом транспортных белков органических анионов. Повышение концентрации ситакзентана отмечается при сочетании с циклоспорином, некоторыми статинами, препаратами для лечения туберкулеза.

При совместном применении с оральными контрацептивами он повышает экспозицию эстрогенов, что может увеличить риск тромбозомболических осложнений.

Основной путь метаболизма силденафила — это CYP3A4 и в меньшей степени CYP2C9. Индукторы CYP3A4 (карбамазепины, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин) уменьшают концентрацию силденафила. Несколько повышается концентрация препарата при употреблении грейпфрутового сока — слабого ингибитора CYP3A4/5.

Из-за риска системной гипотонии требуется особая осторожность при совместном применении специфической терапии ЛАГ с антигипертензивными препаратами, такими как β-АБ, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и др. [1].

Лечение аритмий

Впервые в рекомендациях по ЛГ рассматривается лечение аритмий — важной клинической проблемы у этой категории больных. По сравнению с пациентами, страдающими левожелудочковой СН, злокачественные нарушения ритма, такие как желудочковая тахикардия (ЖТ), фибрилляция желудочков (ФЖ) отмечаются при ЛАГ более редко. У 132 больных ЛАГ только у 8% остановка сердца была вызвана ФЖ. В другом 6-летнем наблюдении у 231 больных ЛАГ или ЛГ при ТЭЛА наблюдался только 1 случай злокачественной желудочковой аритмии. Наджелудочковые аритмии возникают при ЛГ с частотой 2,8% в год. Трепетание или мерцание предсердий встречаются в одинаковой степени и приводят к клиническому ухудшению и развитию явлений правожелудочковой СН. Лечение трепетания предсердий более эффективно, чем лечение мерцательной аритмии. Восстановление синусового ритма у больных ЛГ улучшает выживаемость по сравнению с больными, имевшими постоянную форму мерцательной аритмии, 80% из которых погибли в течение 2 лет. Хотя отсутствуют данные контролируемых исследований или проспективных наблюдений о том, что целью терапии должно быть удержание стабильного синусового ритма. При выборе антиаритмических препаратов предпочтение отдается тем,

которые не обладают отрицательным инотропным действием, в частности амиодарону.

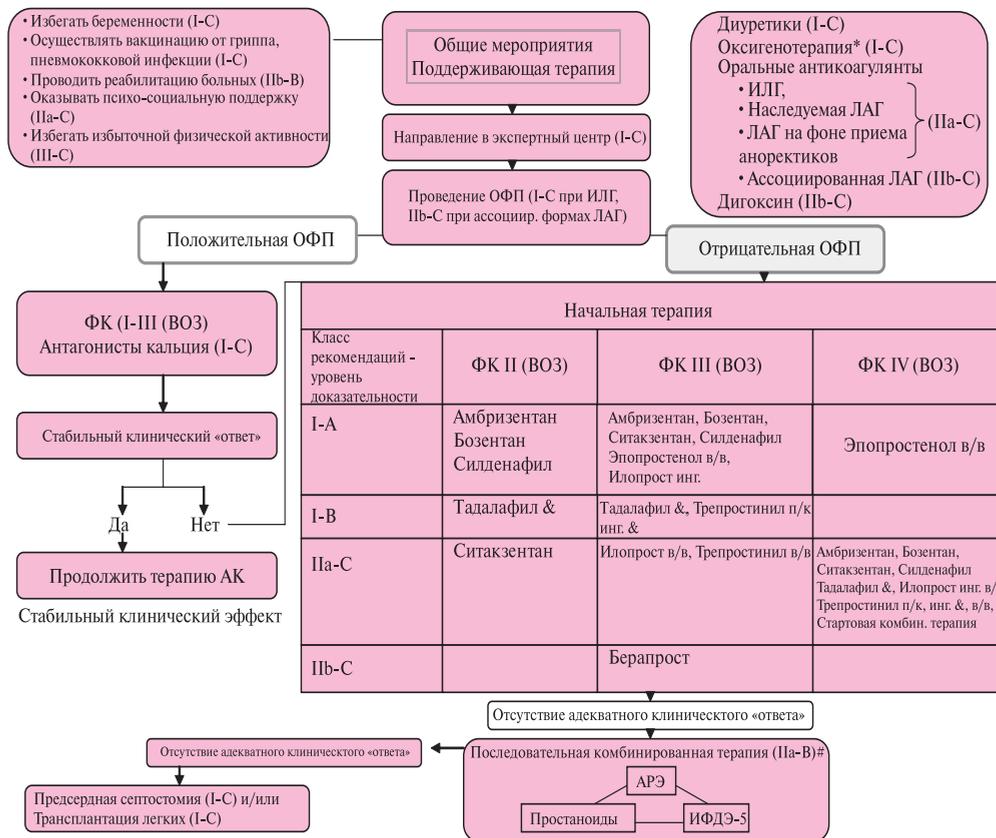
Предсердная септостомия. Обоснованием для проведения предсердной септостомии явились наблюдения, показавшие, что выживаемость больных с синдромом Эйзенменгера и ИЛГ с открытым овальным окном лучше, чем в случае неизменной межпредсердной перегородки (МПП). Создание шунта справа-налево позволяет снизить среднее давление в ПП и перегрузку ПЖ, а также увеличить преднагрузку ЛЖ и, таким образом, СВ [21]. В созданных условиях улучшается транспорт O₂, несмотря на десатурацию артериальной крови, уменьшается симпатическая гиперактивация. Процедура противопоказана при среднем давлении в ПП > 20 мм рт.ст., сатурации O₂ < 80% в покое. В результате вмешательства наблюдается уменьшение синкопе, повышение ТФН. Проведение предсердной септостомии рекомендовано только больным с IV ФК (ранее также III ФК) с частыми синкопе и/или рефрактерной правожелудочковой СН, несмотря на проводимую медикаментозную терапию, в т.ч. перед трансплантацией, не только при ИЛГ, но и ассоциированной ЛГ при СЗСТ, оперированных ВПС, дистальных ТЭЛА, легочной веноокклюзионной болезни, легочном капиллярном гемангиоматозе. Проведенные рандомизированные исследования доказали эффективность процедуры в отношении

улучшения гемодинамического и функционального статуса больных, а также их прогноза.

Трансплантация

Применение специфической терапии существенно уменьшило потребность в трансплантации. ~ 25% больных ИЛГ, к сожалению, не отмечают существенного улучшения при назначении специфической терапии. Прогноз больных с III-IV ФК остается крайне неблагоприятным и зависит от этиологии. Так у больных ЛАГ на фоне СЗСТ он хуже, чем при ИЛГ. Наилучшая выживаемость отмечается у больных ЛГ на фоне ВПС, наихудший прогноз – при легочной веноокклюзионной болезни, легочном капиллярном гемангиоматозе, когда медикаментозная терапия совсем неэффективна [22].

Больных с худшим прогнозом следует включать в лист ожидания трансплантации комплекса сердце-легкие или билатеральной трансплантации легких. Точная статистика осложнений в виде развития систолической дисфункции ПЖ и/или диастолической дисфункции ЛЖ неизвестна. Выбор операции зависит у каждого больного от предпочтений конкретного центра. Из-за дефицита донорских органов чаще выполняется билатеральная трансплантация легких. При резком снижении постнагрузки ПЖ в результате проведения билатеральной трансплантации легких часто в раннем



Примечание: * – поддерживать парц.давление O₂ в крови > 8 кПа (60 мм рт.ст.); # – IIa-C – для больных II ФК с ассоциир.формами ЛАГ; & – рассматривается фармкомитетом стран ЕС.

Рис. 1 Алгоритм лечения больных ЛАГ (исключительно для группы 1), основанный на принципах доказательной медицины.

Специфическая терапия ЛАГ: особенности рекомендации в различных странах

Лечение	Страна	Показания	ФК (ВОЗ)
АК	-	-	-
Амбризентан	США, Канада, ЕС	ЛАГ ЛАГ	II-III-IV II-III
Бозентан ^a	ЕС США, Канада,	ЛАГ ЛАГ	II-III II-III-IV
Ситакзентан	ЕС	ЛАГ	III
Силденафил	США, Канада, ЕС	ЛАГ ЛАГ	II-III-IV II-III
Тадалафил ^b	США	ЛАГ	II-III-IV
Берапрост	Япония, Корея	ЛАГ	II-III-IV
Эпопростенол (в/в)	Европейские страны ^c США, Канада,	ЛАГ ИЛГ, ЛГ-СЗСТ	III-IV III-IV
Илопрост (инг.)	ЕС США	ИЛГ ЛАГ	III III-IV
Илопрост (в/в)	Новая Зеландия	ИЛГ, ЛГ-СЗСТ, ЛГ-ТЭЛА	III-IV
Трепростинил (п/к)	США Канада Европейские страны ^c	ЛАГ ЛАГ ИЛГ	II-III-IV III-IV III
Трепростинил (в/в)	США Канада	ЛАГ ЛАГ	II-III-IV III-IV
Трепростинил (инг.) ^d	США	ЛАГ	III

Примечание: ^a – рекомендован также больным ЛАГ на фоне врожденными системно-легочными шунтами и синдромом Эйзенменгера; ^b – рассматривается фармкомитетами ЕС; ^c – одобрен национальными фармкомитетами европейских стран; ^d – в случае непереносимости п/к формы.

послеоперационном периоде отмечается нестабильность гемодинамики. Выживаемость после трансплантации одного или двух легких примерно одинакова. Однако после трансплантации одного легкого отмечается более тяжелая гипоксемия. В настоящее время в большинстве центров операцией выбора является билатеральная трансплантация легких. Согласно данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких при синдроме Эйзенменгера вследствие простых пороков выбором может быть изолированная трансплантация легкого с одновременной коррекцией порока. При желудочковых дефектах лучшие исходы наблюдаются при трансплантации комплекса сердце-легкие. 5-летняя выживаемость у больных ЛАГ составляет ~ 45-50%.

Алгоритм лечения

Важно подчеркнуть, что алгоритм лечения относится исключительно к больным ЛАГ и неприменим для больных со вторым и третьим клиническим классом ЛГ. Различные виды специфической лекарственной терапии оценивались у больных ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ на фоне приема аноректиков, СЗСТ, ВПС (оперированных или нет).

- После установления диагноза начальные мероприятия связаны с соблюдением общих рекомендаций и назначением поддерживающей терапии. Больных ЛАГ необходимо направлять в экспертный центр.
- Всем больным ЛАГ (клинический класс 1) показано проведение вазореактивных проб.

Вероятность положительной ОФП особенно велика при ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ на фоне приема аноректиков. У этой категории больных наиболее вероятен успех при назначении АК в высоких дозах. Обязательно подтверждение стабильности эффекта терапии через 3-4 мес.

- При отрицательной ОФП у больных ЛАГ II ФК необходимо назначение АРЭ или ИФДЭ типа 5.
- При отрицательной ОФП у больных ЛАГ III ФК показано лечение АРЭ или ИФДЭ типа 5 или простаноидами.
- Отсутствуют прямые сравнительные исследования эффективности различных видов специфической терапии ЛАГ. Выбор зависит от доступности препарата, пути введения, ПЭ, предпочтений больного, опыта врача. Для улучшения выживаемости некоторые эксперты до сих пор предпочитают назначение в/в эпопростенола больным с III ФК.
- Постоянная инфузия эпопростенола – средства первого ряда у больных с IV ФК в связи с доказанным влиянием на выживаемость больных. В США для лечения больных с IV ФК также рекомендуется трепростинил в виде п/к и в/в инфузии. Этот аналог простациклина одобрен в Новой Зеландии, однако рандомизированные исследования с в/в илопростом не проводились.
- Амбризентан, бозентан, силденафил одобрены для больных с IV ФК в США, хотя только небольшое число таких больных были включены в ран-

домозированные исследования. Большинство экспертов рассматривают эти препараты как средства 2-й линии.

- Больным с IV ФК показана стартовая комбинированная терапия.
- В случае неадекватного эффекта должна обсуждаться последовательная комбинированная терапия. Вариантами могут быть сочетания АРЭ и ИФДЭ, протаноидов с АРЭ или ИФДЭ типа 5. Соответствующие протоколы для определения временных интервалов и дозовых режимов, направленных на уменьшение ПЭ пока не разработаны. В экспертных центрах также обсуждаются тройные комбинации специфических препаратов для лечения больных ЛАГ.
- Предсердная септостомия и/или трансплантация показана больным ЛАГ при неадекватном клиническом эффекте медикаментозной терапии и должна проводиться только в экспертных центрах.

В таблице 11 суммирована информация об одобрении препаратов в различных странах. Алгоритм

лечебной тактики для селективного выбора терапии представлен на рисунке 1.

Современные медикаментозные подходы с использованием препаратов специфической терапии, таких как АРЭ, ИФДЭ типа 5, протаноидов, а также их комбинаций, открывают новые перспективы эффективного лечения больных ЛАГ, улучшают их прогноз. Рассмотренные выше препараты – дорогостоящие, и за рубежом включаются в специальные программы по лекарственному обеспечению этой категории больных.

В России официально для лечения больных ЛАГ одобрен бозентан. В ближайшем будущем ожидается регистрация ингаляционного илопроста и силденафила цитрата, что позволит в полной мере воплотить в жизнь стратегию комбинированной терапии. Острой проблемой сегодняшнего дня является льготное обеспечение пациентов с ЛАГ с помощью государственных источников финансирования. Незамедлительное ее решение сможет существенно изменить положение с лечением больных ЛАГ в стране.

Литература

1. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the ECS and ERS, endorsed by the ISHLT. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-537.
2. Galie N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 394-403.
3. Sun XG, Hansen JE, Oudiz R, et al. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 429-35.
4. The Task force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24: 761-81.
5. Rich S, Seiditz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 787-92.
6. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 11: 485-91.
7. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
8. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257-63.
9. Lang I, Gomes-Sanches M, Kneussi M, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium in pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1636-43.
10. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effect of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *JACC* 2002; 39: 1496-502.
11. Dupuis J, Hoeper M.M. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008; 31: 407-15.
12. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
13. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-9.
14. Galie N, Rubin LJ, Jansa P, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized, controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-100.
15. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist. sitaxsentan. *JACC* 2006; 47: 2049-56.
16. Rubin LJ, Galie N, Badesch DB, et al. Ambrisentan improves exercise capacity and clinical measures in pulmonary arterial hypertension. *Am J Crit Care Med* 2004; 169: A210.
17. Michelakis BK, Tymchak W, Noga M, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2066-9.
18. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *JACC* 2003; 42: 158-64.
19. Galie N, Brundage B, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894-903.
20. Hoeper M, Taha N, Bekjarova A, et al. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving non-parental prostanoids. *Eur Respir J* 2003; 22: 330-4.
21. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. *JACC* 1998; 32: 297-304.
22. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for heart and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 880-92.

Поступила 18/01-2010

Применение статинов в клинической практике

А.С. Сивков^{1*}, С.В. Пауков², В.Г. Кукес¹, С.И. Сивков¹

¹Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова; ²Городская клиническая больница № 23 им. "Медсантруд" г. Москвы. Москва, Россия

Statins in clinical practice

A.S. Sivkov^{1*}, S.V. Paukov², V.G. Kukes¹, S.I. Sivkov¹

¹I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; ²Moscow City Clinical Hospital No. 23. Moscow, Russia

В обзоре обсуждаются вопросы применения статинов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), в т.ч. с острым коронарным синдромом (ОКС) с позиций результатов, представленных в последних исследованиях. Даны современные представления о механизмах действия гиполипидемических препаратов из группы статинов, в т.ч. их плеiotропные эффекты, имеющие положительное значение для лечения ИБС, включая ОКС. Особого внимания в обсуждении препаратов из группы статинов заслуживает аторвастатин - один из наиболее эффективных и безопасных препаратов.

Ключевые слова: гиперлипидемия, статины, плеiotропные эффекты, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром.

This review discusses statin treatment in patients with coronary heart disease (CHD), including acute coronary syndrome (ACS), based on the results of the latest clinical trials. The modern views on statin mechanisms of action are presented, including their pleiotropic effects, important for CHD and ACS treatment. Currently, the most effective and safe statin is atorvastatin.

Key words: Hyperlipidemia, statins, pleiotropic effects, coronary heart disease, acute coronary syndrome.

Общеизвестно, что гиперлипидемия (ГЛП) является важнейшим фактором развития и прогрессирования атеросклероза. Современная клиническая практика располагает достаточным количеством самых различных антигиперлипидемических препаратов.

В настоящее время ведется поиск новых схем лечения, причем перспективным считают применение ингибиторов ГМГ-КоА-Редуктазы (статинов). В ряде исследований: 4 S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), CARE (Cholesterol And Recurrent Events), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease), PROVE-IT (Pravastatin or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy), REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid lowering) продемонстрировано успешное применение статинов в первичной и вторичной профилактике гиперхолестеринемии (ГХС): установлено сни-

жение общей смертности на 30%, риск возникновения коронарных осложнений на 42% и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на 37% [3-8,10]. В настоящее время проводятся исследования по раннему применению статинов для лечения острых состояний. При раннем включении статинов (первые 24 ч) в комплекс терапии острого ИМ (ОИМ) внутрибольничная летальность снижалась на 13%, летальность в течение 18 мес. после ИМ на 50%. Интерес к ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы обусловлен не только способностью препаратов снижать содержание атерогенных липопротеидов (ЛП), но и наличием нелипидных эффектов. Установлено, что статины обладают способностью воздействовать на различные факторы атеротромбоза [9,17].

Появление в клинической практике статинов стало значимым событием в кардиологии конца XX столетия. Первым препаратом из груп-

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: elmed@yandex.ru

[*Сивков А.С. (*контактное лицо) – доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ²Пауков С.В. – заведующий 3 терапевтическим отделением, ¹Кукес В.Г. – заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ¹Сивков С.И. – доцент той же кафедры].

пы статинов в 80-х годах стал ловастатин, но уже к началу XXI века в распоряжении клиницистов было 7 препаратов: ловастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин, церивастатин, розувастатин. В 2001г церивастатин изъяли из продажи, поэтому в настоящее время в клинической практике используют 6 препаратов. Еще один лекарственный препарат – питавастатин, находится на стадии клинических исследований [4,9,13,20].

Несмотря на различия в химическом строении и путях метаболизма, все представители статинов оказывают сходный фармакологический эффект, проявляющийся ингибированием ГМГ-КоА-редуктазы, что приводит к снижению скорости синтеза холестерина (ХС) в клетках печени. Захват ЛП из плазмы крови увеличивается, это ведет к уменьшению содержания в крови ЛП, содержащих Апо В и Апо Е – белки (к ним относятся, прежде всего, ЛП очень низкой (ЛОНП) и низкой (ЛНП) плотности, а также триглицериды (ТГ) [10-14]).

Более чем 20-летний опыт использования статинов показал, что преобладающим числом пациентов эти препараты хорошо переносятся. Выполнено большое количество многоцентровых, клинических исследований, в которых участвовали в общей сложности > 100 тыс. пациентов, длительность наблюдения достигла ≥ 5 лет. Не подтвердились опасения о возможности влияния статинов на центральную нервную систему (ЦНС), сон, отрицательного влияния на умственную деятельность человека. Напротив, результаты исследований последних лет показали, что статины при длительном применении способствуют предотвращению развития деменции и синдрома Альцгеймера.

Статины оказались самыми эффективными препаратами, стабильно снижающими уровень ХС в крови. Одновременно получено много данных о том, что действие статинов представляет собой нечто большее, чем только снижение уровня липидов в крови. В эксперименте было показано, что эти соединения оказывают прямое действие на основные звенья воспаления при атерогенезе: подавляют образование молекулы адгезии, тормозят прилипание лейкоцитов к поверхности эндотелия, снижают секреторную активность и пролиферацию макрофагов в атеросклеротической бляшке (АБ), блокируют миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) и др. процессы. В настоящее время можно констатировать, что, так называемые, нелипидные эффекты этой группы ЛС имеют большое значение для стабилизации процессов, происходящих в легко ранимых АБ, и могут устранить развитие серьезных осложнений ИБС [19,22,27,32,46].

Статины могут оказывать влияние на функцию эндотелия. В настоящее время известно, что при ГЛП и атеросклерозе коронарных артерий (КА) подавляется сосудорасширяющее действие ацетилхолина (Ацх) на КА [23], а ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы восстанавливают эту реакцию. Сосудорасширяющее действие Ацх опосредовано оксидом азота (NO), который синтезируется в клетках эндотелия при участии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Статины стабилизируют матричную рибонуклеиновую кислоту (мРНК) eNOS, что усиливает синтез NO [28]; уже через месяц лечения ингибиторами ГМГ КоА-редуктазы функция эндотелия восстанавливается [15,49].

Статины оказывают влияние на стабильность АБ. Очевидно, что разрыв АБ и последующий тромбоз более опасны, чем обусловленный этой АБ стеноз артерии. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут повышать стабильность АБ [15].

Статины могут оказывать влияние на воспалительные процессы. Увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ) ассоциируется с рядом параметров, свидетельствующих о неблагоприятном прогнозе. К ним относятся: увеличение времени госпитализации больного, частота рецидивирования стенокардии и необходимость аортокоронарного шунтирования (АКШ), развитие ОИМ и внезапной смерти (ВС). Предполагают, что статины оказывают противовоспалительное действие [43]. В ретроспективном исследовании образцов крови, собранных в ходе исследования CARE (Cholesterol And Recurrent Events), обнаружено, что повышение уровня СРБ увеличивает риск атеросклероза; при лечении статинами уровень СРБ и риск атеросклероза снижаются независимо от снижения уровня ХС [42].

В ряде публикаций указывается на то, что статины влияют на окисление ЛП. Окисление ЛНП, по-видимому, играет ключевую роль в захвате ХС ЛП макрофагами и других процессов, в т.ч. цитотоксическом действии на эндотелиальные клетки. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы снижают чувствительность ЛНП к окислению, более того, показано, что аторвастатин стабилизирует или даже повышает антиокислительную активность в плазме арилэстеразы – фермента связанного с ЛП высокой плотности (ЛВП) [29].

Отдельные работы указывают на влияние статинов на свертываемость крови. Они подавляют агрегацию тромбоцитов (АгТ) [15].

Благоприятный клинический эффект статинов у пациентов со стабильным течением ИБС не вызывает сомнений, но до недавнего времени вопрос о назначении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в период обострения заболевания у больных с ОКС оставался открытым.

Течение ИБС, как и всякого хронического заболевания, сопровождается периодами стабильного течения и обострения. Период обострения ИБС обозначают как ОКС. На основании Российских рекомендаций, разработанных Комитетом ВНОК, понятие ОКС объединяют группу клинических ситуаций, таких как ИМ с подъемом сегмента ST (Q-ИМ), ИМ без подъема сегмента ST (неQ-ИМ) и нестабильную стенокардию (НС).

НС и ИМ являются разными клиническими проявлениями единого патофизиологического процесса, а именно тромбоза различной степени выраженности над надрывом АБ или эрозии эндотелия КА и последующих дистальных тромбозов [2].

Принципиально важные сведения о благоприятном действии статинов в остром периоде ИБС получены в ряде пилотных испытаний, выполненных в 1999-2000 гг., и подтверждены результатами немецких регистров ОКС: MITRA (Maximal Individual Therapy in Acute myocardial infarction) I, MITRA II. Шведского регистра RIKS-HIA (Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions), исследований PRISM (Platelet Receptor inhibition in Ischaemic Syndrome Management), PRISM-PLUS (Platelet Receptor inhibition in Ischaemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and symptoms). Мета-анализ указанных 3 регистров и 6 рандомизированных, специальных исследований показал, что раннее назначение статинов на 44% снижает риск смерти у пациентов, перенесших ОКС, в течение года [1].

Однако с точки зрения доказательной медицины ответ на вопрос об эффективности и безопасности раннего назначения статинов при ОКС дали специально спланированные, крупномасштабные, рандомизированные исследования.

MIRACLE (Myocardial Ischemia reduction with Cholesterol Lowering) – первое крупное, рандомизированное исследование по изучению клинической эффективности раннего назначения статинов [33,45]. Больные ОКС принимали аторвастатин (80 мг/сут.) или плацебо, назначенные в первые 4 дня с момента госпитализации. За 16 нед. наблюдения было достигнуто снижение ХС ЛНП до 1,9 ммоль/л (в группе плацебо – 3,5 ммоль/л), а частота первичных конечных точек таких, как смерть, ИМ, повторная госпитализация и ишемия, уменьшились с 17,4% до 14,8%. Процент снижения в первую очередь определялся уменьшением частоты развития требующей госпитализации повторной ишемии с 8,4% до 6,2% – относительный риск (ОР) 0,74 ($p=0,02$). Смерть, нефатальный ИМ и остановка сердца также развивались в меньшем проценте случаев

в группе (гр.) аторвастатина, но различия не достигли достоверной значимости. Главный вывод этого исследования заключается в том, что раннее применение статинов от 0 до 96 ч у больных с ОКС не ухудшает течение острого периода, снижает вероятность прогрессирования ИБС. Таким образом, исследование MIRACLE показало безопасность раннего назначения статинов.

Одна из задач исследования PROVE-IT – изучить, до какой степени целесообразно снижать ХС ЛНП, чтобы получить больший эффект. Больные ОКС получали аторвастатин (80 мг/сут.) или правастатин (40 мг/сут.) в первые 10 сут. с момента госпитализации. Наблюдение продолжалось в среднем 2 года. Во время лечения в гр. правастатина ХС ЛНП снизился до 2,46 ммоль/л, в гр. аторвастатина – до очень низкого уровня – 1,6 ммоль/л ($p<0,01$). У больных, ранее получавших статины, на фоне приема правастатина уровень ЛНП дополнительно не снижался, тогда как на фоне аторвастатина он дополнительно снизился на 32%. Основным показателем, по которому сравнивали эффективность лечения, объединял случаи смерти от любой причины, ИМ, реваскуляризацию миокарда, выполненную в пределах 30 сут. после рандомизации, и инсульты (МИ). Эти события произошли у 26,3% пациентов в гр. правастатина и 22,4% – в гр. аторвастатина, отражая уменьшение риска этим статином на 16% ($p=0,005$).

По сумме таких событий, как смерть, ОИМ и срочная реваскуляризация миокарда, различия составили 25%. Преимущество высокой дозы аторвастатина над стандартной правастатина проявилось уже через 30 сут. и сохранялось на протяжении всего исследования. Это превосходство аторвастатина отмечено во всех подгруппах пациентов: среди мужчин и женщин, больных НС и ИМ, сахарным диабетом (СД) и без него. Течение болезни у пациентов гр. аторвастатина с максимальным снижением уровня ХС ЛНП было достоверно более благоприятным, чем у пациентов со снижением концентрации ХС ЛНП до целевого уровня – 2,5 ммоль/л. У первых частота реваскуляризации, ИМ, ОКС была существенно меньше. Эти больные не только остались живы, но и качество жизни (КЖ) у них было лучше, благодаря более благоприятному течению болезни [40].

Исследование REVERSAL проводили с целью сопоставить действие 40 мг правастатина и 80 мг аторвастатина на динамику коронарного атеросклероза [33]. Больные принимали статины в течение < 2 лет. Пациентам было выполнено внутрисосудистое ультразвуковое исследование (УЗИ) исходно и через 18 мес. лечения статинами. Основным оценочным параметром была динамика объема коронарной АБ в течение

исследования. Исходный уровень ЛНП в обеих гр. составлял 3,89 ммоль/л. В гр. леченных правастатином он снизился до 2,85 ммоль/л и до 2,09 ммоль/л в гр., леченных аторвастатином. Достоверность различий в динамике оказалась высокой ($p < 0,01$). Различным было действие и на содержание СРБ. На фоне приема правастатина уровень СРБ снизился на 5,2%, а на фоне применения аторвастатина – на 36,4% ($p < 0,001$). Степень изменения объема АБ была достоверно меньшей на фоне лечения аторвастатином ($p = 0,02$). В ходе применения правастатина атеросклеротическое поражение прогрессировало на 2,7% ($p = 0,001$), тогда как в гр. аторвастатина за тот же период прогресс отсутствовал.

Таким образом, результаты мировых клинических исследований позволяют судить о том, что применение статинов в субмаксимальных и максимальных дозировках в период обострения ИБС приводит к значимому снижению концентрации общего ХС (ОХС) и ЛНП. Известно также, что статины помимо основного холестерин-снижающего действия обладают еще целым рядом дополнительных эффектов, способствующих стабилизации и замедлению прогрессирования АБ. Эти эффекты уменьшают частоту развития истинных конечных точек: случаев возникновения повторной ишемии, частоты развития коронарной и общей смертности (ОС), потребности в реваскуляризации. Назначение статинов в период госпитализации пациентов с ОКС также имеет терапевтическую значимость с точки зрения приверженности пациентов лечению, т. к. известно, что в России статины принимает ~ 14% пациентов из числа тех, кому они, безусловно, показаны. Остаются открытыми вопросы, с каких доз необходимо начинать лечение больных ОКС в популяции и как скоро переводить пациентов на поддерживающую дозу.

Аторвастатин – конкурентный ингибитор 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы, применение которого позволяет добиться выраженного и стойкого эффекта уменьшения содержания в крови ХС ЛНП. Внедрение в клиническую практику и широкое применение аторвастатина существенно повлияло на профилактику и лечение коронарного атеросклероза. Этому способствовали международные клинические исследования, доказавшие безопасность и высокую эффективность этого препарата. В исследованиях AVERT (Atorvastatin Versus Revascularisation Treatments), MIRACLE, PROVE-IT, TNT (Treating to New Targets) было продемонстрировано достоверное улучшение основных анализируемых клинических показателей: снижение риска “коронарной” смерти на 20-42%, частоты развития ИМ на 25-37%, частоты развития МИ – на 28-31% [9,48,50].

В клинических, плацебо-контролируемых исследованиях с аторвастатином было показано, что снижение уровня ХС ЛНП является дозозависимым, по мере увеличения дозы от 20 до 80 мг/сут. Аторвастатин в начальной дозе 10 мг/сут. вызывал существенно более выраженное снижение содержания ХС ЛНП, ОХС, ТГ, чем ловастатин, правастатин и симвастатин в обычных для них дозах.

Кроме собственного гиполипидемического действия аторвастатин обладает и другими эффектами. Ингибирование пролиферации ГМК является благоприятным эффектом, т. к. пролиферация этих клеток служит одним из этапов развития АБ.

Свидетельство о наличии нелипидного действия аторвастатина на эндотелий было получено при изучении функции эндотелия периферических артерий. В исследование были включены больные ИБС: 23 больных не получали гиполипидемической терапии, другая гр., состоящая из 22 больных, достоверно не отличающаяся от больных первой гр., принимала аторвастатин. Многовариантный регрессионный анализ показал, что аторвастатин является единственно достоверно значимым фактором, усиливающим дилатацию брахиальной артерии [26].

Результаты недавно выполненных исследований свидетельствуют о том, что уровень СРБ в крови может быть использован в качестве конечной точки, определяющей эффективность терапии статинами при первичной профилактике ИБС у лиц без ГЛП, но с признаками системного воспаления. Нелипидные противовоспалительные эффекты статинов у человека подтверждаются снижением содержания СРБ в плазме крови, независимо от гиполипидемического действия препарата, на фоне терапии аторвастатином [42]. Роль противовоспалительных свойств аторвастатина подтверждается результатами, полученными в исследовании REVERSAL, где была поставлена цель сравнить влияние режимов интенсивной (аторвастатин 80 мг/сут.) и умеренной (правастатин 40 мг/сут.) терапии на динамику АБ по данным внутрисосудистого УЗИ КА у 654 больных коронарным атеросклерозом. Продолжительность исследования – 18 мес. Уровень ХС ЛНП снизился до 2,85 ммоль/л в гр. правастатина и до 2,05 ммоль/л в гр. аторвастатина ($p < 0,001$). СРБ был снижен на 5% в гр. правастатина и на 36,4% в гр. аторвастатина. Объем АБ достоверно уменьшился лишь в гр. агрессивной терапии, в то время как у больных, принимавших правастатин, он даже увеличился. Эффект интенсивной липид-снижающей терапии обусловлен значительно большим снижением атерогенных ЛП и СРБ у пациентов, принимавших аторвастатин [32].

Роль аторвастатина как препарата, влияющего на коагуляцию, до сих пор остается неясной. В ряде работ наблюдалось под его влиянием снижение уровня фибриногена (ФГ) крови, результаты других исследований свидетельствуют о повышении содержания ФГ. Истинная причина этих различий, вероятно, обусловлена полиморфизмом исследуемых популяций и вариабельностью измерений [34-41,44].

Пытаясь уменьшить действие различных факторов на результаты исследования авторы выполнили рандомизированное, перекрестное исследование, в котором изучалось влияние различных статинов: аторвастатин, флувастатин, ловастатин, симвастатин, правастатин, на уровне ФГ у больных ИБС с ГХС [24,44,47]. В ходе исследования никакого влияния перечисленных статинов на содержание ФГ выявлено не было, что свидетельствует о том, что нелипид-зависимого действия на уровень ФГ статины не оказывают.

Заслуживают внимания результаты рандомизированного исследования, в котором были включены 19 пациентов с ГЛП. Лечение аторвастатином в дозе 10 мг/сут. на протяжении одного мес. приводило к достоверному повышению содержания в тромбоцитах фермента NO-синтетазы. Оказывая влияние на продукцию эндотелием NO, аторвастатин может ингибировать AgT [25,29-31].

Целью исследования TNT было сравнение эффективности, переносимости и безопасности агрессивной терапии аторвастатином для снижения липидов по сравнению с обычным лечением у больных стабильной ИБС. Предполагалось, что если в гр. агрессивной терапии добиться снижение уровня ХС ЛНП < существенных целевых уровней – 2,6 ммоль/л, это приведет к дополнительному уменьшению сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Больные ИБС (n=10001) были рандомизированы на прием аторвастатина в дозе 80 мг/сут. или 10 мг/сут., исследование продолжалось 4,9 года. Первичной конечной точкой в этой работе было появление первого большого сердечно-сосудистого события (ССС): смерть от ИБС, реанимация после внезапной остановки сердца, фатальный или нефатальный ИМ или МИ. Снижение ОР в гр. аторвастатина (80 мг/сут.) по количеству больших ССС было достоверным и составило 22%. Таким образом, снижение уровня ХС ЛНП до 2,0 ммоль/л у больных ИБС связано с уменьшением количества ССС, однако это сопровождалось большим числом нежелательных явлений (НЯ) со стороны печени [16,21].

Результаты клинического применения аторвастатина помимо его высокой эффективности указывают на его сравнительную безопасность.

Крупные исследования использования аторвастатина при ИБС, в которых было достигнуто и поддерживалось на протяжении длительного времени выраженное снижение ХС ЛНП, предоставили большой материал для оценки безопасности препарата. Единственным отличием гр. больных, которым проводилось агрессивное гиполипидемическое лечение аторвастатином, была несколько большая частота случаев повышения активности печеночных ферментов. В исследовании PROVE-IT доля больных с повышением аланинаминотрансферазы > чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) составили 1,1% и 3,3%, соответственно, в гр. правастатина и аторвастатина (p<0,001). Миалгия имела место в 4,7% в гр. получавших 10 мг/сут. и 4,8% в гр. получавших 80 мг/сут. аторвастатина, соответственно. Рабдомиолиз отмечен у 3 пациентов в гр., принимавших 10 мг/сут. и у 2 пациентов в гр., принимавших 80 мг/сут. аторвастатина. Характеризуя безопасность высокой дозы аторвастатина, основной исследователь PROVE-IT отметил: “Поразительно, что в TNT у 99% больных гр. аторвастатина 80 мг/сут. не требовалось изменение дозы препарата”. А в исследовании CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) различие между гр. плацебо и аторвастатина по частоте серьезных НЯ (их было 1,1% в каждой гр.) отсутствовала, не было случаев рабдомиолиза. В каждой гр. отмечено по одному случаю миопатии. Очень небольшими и одинаковыми были частота и степень повышения мышечных и печеночных ферментов. Прекратили прием ЛС из-за побочных явлений 10% больных в гр. плацебо и 9% в гр. аторвастатина; случаи сердечно-сосудистой смерти составили 3,2% и 2,5%, соответственно [16].

Высокие клинические эффективность и безопасность аторвастатина отмечены также в отечественных многоцентровых исследованиях.

В исследовании ФАРВАТЕР (ЭФфективность действия АторВАстатина на сосудистую стенку и СРБ) изучалось влияние аторвастатина (Аторис®, КРКА, Словения) в дозах 10 мг/сут. и 20 мг/сут. на содержание липидов, СРБ, ФГ и структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у 50 больных ИБС с первичной ГЛП, которые были рандомизированы на постоянный, без титрования дозы, прием аторвастатина 10 мг/сут. и 20 мг/сут. в течение 24 нед. Оценивались эффект аторвастатина на липиды, переносимость лечения и влияние этой терапии на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки. Через 24 нед. терапии аторвастатином в дозах 10 мг/сут. и 20 мг/сут. достигнуто снижение уровня ХС ЛНП на 34,9% и 43,9% соответственно, СРБ на 15,0% и 20,1% соответственно. Исходные показатели функцио-

нальных параметров сосудистой стенки у больных статистически не различались и составили: для эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) 7,2% и 6,4% соответственно; растяжимости (ДС) сосудистой стенки общей сонной артерии (ОСА) – 21,3 и 18,7 10³/кПа; жесткости (индекс) – 8,0 и 9,1 усл.ед., соответственно. Через 3 мес. лечения в гр. пациентов, принимавших 10 мг/сут. аторвастатина, отмечено достоверное увеличение ЭЗВД на 40,2%, в гр. 20 мг/сут. – на 51,3%. Через 24 нед. терапии аторвастатином достоверно увеличилась растяжимость ОСА на 45,3% ($p < 0,01$) в гр. 10 мг/сут. и на 43,6% ($p < 0,01$) в гр. 20 мг/сут. Снижение жесткости сосудистой стенки составило 23,4% ($p = 0,008$) и 25,7% соответственно, ($p = 0,002$). Достоверная связь между снижением ХС ЛНП и изменениями ЭЗВД, растяжимости и жесткости, отсутствовала. За 24 нед. исследования были зарегистрированы 2 (4%) НЯ, связанные с приемом препарата. Проведенное исследование показывает, что аторвастатин в дозе 10 мг/сут. и 20 мг/сут. при лечении больных ИБС с ГЛП увеличивает ЭЗВД на 40-51%, снижает жесткость сосудистой стенки на 23-26%, увеличивает растяжимость ОСА на 43-45% и хорошо переносится больными [7,8].

В исследовании АТЛАНТИКА (Аторис в Лечении пАциеНТтов с ИБС И дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффеКтивности и безопасности) подробно изучено гиполипидемическое действие аторвастатина (Аторис®, КРКА, Словения), а также его плеiotропное влияние на сосудистую стенку. Всего в исследовании участвовали 697 больных, рандомизированных в гр.: А – активной терапии аторвастатином в стабильной дозе 10 мг/сут.; В – активной терапии аторвастатином, предполагавшей титрование дозы препарата от 10 мг/сут., максимум – до 80 мг/сут.; С – гр. обычной терапии, в т.ч. с назначением холестерин-снижающих препаратов. На фоне лечения отмечался выраженный гиполипидемический эффект препарата – снижение атерогенных показателей липидного спектра, в частности ХС ЛНП. Уровень ХС ЛНП в гр. наблюдения составил: в гр. А – до начала лечения 4,30 ммоль/л и через 24 нед. 2,89 ммоль/л; в гр. В – 4,18 ммоль/л до начала лечения и через 24 нед. 2,47 ммоль/л;

в гр. С – 4,19 ммоль/л до начала лечения и через 24 нед. 3,07 ммоль/л, соответственно [5]. У 148 пациентов при УЗИ изучена ЭЗВД плечевой артерии. Медиана ЭЗВД составила 5,4% (3,5; 8,0) в гр. А, 5,1% (3,9; 7,6) – в гр. В и 5,6% (3,2; 8,1) – в гр. С. ЭЗВД плечевой артерии статистически значимо увеличилась только в гр. В через 12 и 24 нед. наблюдения на 27,2% и 31,9% соответственно. В гр. А и С статистически значимая положительная динамика ЭЗВД отсутствовала [3]. Препарат хорошо переносился больными. Результаты представленной работы показывают, что для достижения статистически значимого положительного сосудистого эффекта необходимо титровать дозу аторвастатина до достижения целевого уровня ХС ЛНП $< 2,5$ ммоль/л. Терапия аторвастатином в фиксированной стартовой дозе 10 мг/сут. по сосудистому эффекту уступает агрессивной терапии, но значительно превосходит обычное лечение [3,5].

Таким образом, как показывают многочисленные исследования, аторвастатин, в частности Аторис®, является одним из наиболее эффективных современных гиполипидемических средств у больных с ГЛП II А и II Б типов среди препаратов из гр. статинов. Аторвастатин наряду с другими статинами может быть использован как эффективное гиполипидемическое средство при хронических формах ИБС и у больных с ОКС. Как показывает ряд исследований, аторвастатин имеет ряд преимуществ по отношению к другим препаратам из группы статинов, как наиболее эффективное и безопасное ЛС. Особое значение имеют выполненные в России многоцентровые исследования препарата Аторис®, в которых доказана его роль не только как эффективного гиполипидемического средства, но и препарата, обладающего выраженными плеiotропными эффектами, в частности на уровне эндотелиальной системы стенки сосудов, что способствует более раннему регрессу атеросклеротических поражений стенки артерий и значительному снижению сосудистых осложнений. Благодаря плеiotропным (нелипидным) эффектам аторвастатина открываются большие перспективы его назначения больным с атеросклеротическими сосудистыми поражениями.

Литература

1. Арутюнов Г.П. Статины и острый коронарный синдром: Мы на пороге нового стандарта лечения. Сердце 2002; 1(1): 44-6.
2. Жданов Г.Г., Соколов И.М., Шварц Ю.Г. Интенсивная терапия острого инфаркта миокарда. Часть 1. Вест интенсив 1996; 4: 15-7.
3. Кулев Б.Д., Агеев Ф.Т. Влияние различных подходов терапии статинами у пациентов высокого риска с точки зрения сосудистого эндотелия. Кардиология 2009; 5: 4-10.
4. Лагута П.С., Панченко Е.П. Роль аспирина в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). Ангиол и сосуд хирург 2002; 7(3): 6-12.
5. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., Барбик-Жагар Б. Аторвастатин в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА. Кардиология 2008; 11: 4-13.

6. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антитромботические препараты, применяемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология 1996; 5: 74-85.
7. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Трипотень М.И. и др. Рандомизированное исследование "Фарватер": эффект аторвастатина 10 и 20 мг/сут. на уровень липидов, Реактивного белка и фибриногена у больных с ИБС и дислипидемией. РМЖ 2006; 14(6): 1-6.
8. Сусеков А.В., Рожкова Т.А., Трипотень М.И. и др. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР: Эффект аторвастатина на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки. Кардиоваск тер профил 2007; 6(3): 68-75.
9. Явелов И.С. Современные подходы к раннему лечению острого инфаркта миокарда. РМЖ 1998; 6(2): 72-82.
10. Altieri DS. Statins benefits begin to sprout. J Clin Invest 2001; 108: 365-6.
11. Aviram M, Hussein O, Rosenblat M, et al. Interactions of platelets, macrophages, and lipoproteins in hypercholesterolemia: antiatherogenic effects of HMG-CoA reductase inhibitor therapy. J Cardivasc Pharmacol 1998; 31: 39-45.
12. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier C, et al. Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation.therosclerosis 1998; 271: 80.
13. Axel DI, Riessen R, Runge H, et al. Effects of cerivastatin on human arterial smooth muscle cell proliferation and migration in transfer cocultures. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35: 619-29.
14. Badaei S, Picard P, Ravandi A, et al. Blokade of endothelin receptors in LDL receptor deficient mice: role of endothelin in macrophage foam cell formation. Cardiovasc Res 2000; 48: 158-67.
15. Bustos C, Hernandez-Presa MA, Ortego M, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. JACC 1998; 32: 2057-64.
16. Comparison of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes / Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators (PROVE IT -TIMI 22). N Eng J Med 2004; 350: 1495-504.
17. Conti CR. Updated pathophysiologic concepts in unstable coronary artery disease. Am Heart J 2001; 141(2 Suppl): S1 2-4.
18. Corsini A, Pazzucconi F, Amaboldi L, et al. Direct effects of statins on the vascular wall. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 31: 773-8.
19. Cruz-Fernandez JM, Loez G-Aranda V et al. Managing acute myocardial infarction: clinical implications of the TIM study. Eur Heart J 1999; 1 (Suppl. F): F12-8.
20. Darius H, Dessy C, Nelson DR, et al. Accelerated inhibition of platelet activity by clopidogrel loading dose in patients following coronary stent implantation. Eur Heart J 1999; 20: Abstr. Suppl: 252.
21. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzymeA reductase inhibitor, improve endothelial function within 1 month. Circulation 1997; 95: 1126-31.
22. Feron O, Dessy C, Desager JP, et al. Hydroxy-methylglutarylcoenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. Circulation 2001; 103: 113-8.
23. Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridine Derivatives (Ticlopidine, Clopidogrel) versus Aspirin in Preventing Stroke and Other Serious Vascular Events in High Vascular Risk Patients, issue 2, update software. Oxford, UK: The Cochrane Library, 2000.
24. Hoffmann U, Yanar A, Holinger A. The frequency histogram –A new method for the evaluation of Laser Doppler Flux Motion. Microvascul Res 1990; 40: 293-301.
25. Inoue I, Goto S, Mizotani K, et al. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effects: Reduction of mRNA levels for interleukin-1, interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in primary endothelial cells. LifeSci 2000; 67: 863-76.
26. Katznelson S, Wang XM, Chia D, et al. The inhibitory effects of pravastatin on natural killer cell activity in vivo and on cytotoxic T-lymphocyte activity in vitro. J Heart Lung Transplant 1998; 17: 335-40.
27. Labarere CA, Lee JV, Nelson DR, et al. C-reactive protein arterial endothelial activation, and development of transplantant coronary artery disease: a prospective study. Lancet 2002; 360: 1462-7.
28. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors. Circulation 1998; 97: 1129-35.
29. Laufs U, Gertz K, Huang P, et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. Stroke 2000; 31: 2437-49.
30. Laufs U, Kitler H, Konkol C, et al. Impact of HMG CoA reductase inhibition on small in the heart. Cardiovasc Res 2002; 53: 911-20.
31. Lehr HA, Seemuller J, Hubner C, et al. Oxidized LDL-induced leukocyte/endothelium interaction in vivo involves the receptor for platelet-activating factor. Arterioscler Thromb 1993; 13: 1013-8.
32. Myocardial infarction redefined – A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 2000; 21: 1505-18.
33. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACLE) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. JAMA 2001; 285: 1711-8.
34. Corsini A, Pazzucconi F, Amaboldi L, et al. Direct effects of statins on the vascular wall. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 31: 773-8.
35. Park HJ, Galper JB. 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors up-regulate transforming growthfactor-beta signaling in cultured heart cells via inhibition of geranylgeranylation of RhoA GTPase. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 11525-30.
36. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effects of C-reactive protein on human endothelial cells. Circulation 2000; 102: 2165-8.
37. Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin: presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. N Engl J Med 1984; 311: 1206-11.
38. Pepper MS. Role of the matrix metalloproteinase and plasminogen activator-plasmin systems in angiogenesis. Arterioscler Thromb Vase Biol 2001; 21: 1104-17.
39. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. Nature 2006; 440: 1217-21.
40. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al. for the CARE Invesgators. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the CARE study. Circulation 1999; 99: 216-23.
41. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patient with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. N Eng J Med 1998; 339: 1349-57.
42. Raiteri M, Amaboldi L, McGeady P, et al. Pharmacological control of the mevalonate pathway: effect on arterial smooth muscle cell proliferation. J Pharmacol Exp Ther 1997; 281: 1144-5.

43. Rossen RD. HMG-CoA reductase inhibitors: a new class of antiinflammatory drugs. *JACC* 1997; 30: 1218-9.
44. Ross A, Molhoek P, Lundergan C, et al. Randomized Comparison of Enoxaparin Low-Molecular-Weight Heparin With Unfractionated Heparin Adjunctive to Recombinant Tissue Plasminogen Activator Thrombolysis and Aspirin Second Trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation* 2001; 104: 648-52.
45. Savcic M, Hauert J, Bachmann F, et al. Clopidogrel Loading Dose Regimens: Kinetic Profile of Pharmacodynamic Response in Healthy Subjects. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(Suppl 2): 15-9.
46. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekovitz MD, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACLE) Study Investigators. Effects of Atorvastatin on early recurrent Ischemic Events in acute Coronary Syndromes. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
47. Weitz JV, Hirsch J New antithrombotic agents. *Chest* 1998; 113 (Suppl): 715-27.
48. White HD, Simes J, Anderson NE, et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 317-26.
49. Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D. Localization of tissue Factor in normal vessel wall end in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 2839-43.
50. Yancopoulos GP, Davis S, Gale NW, et al. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000; 407: 242-8.

Поступила 05/02-2010

Современный взгляд на проблему диабетической кардиомиопатии

П.Х. Джанашия, П.А.Могутова*, Н.Г. Потешкина

ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава» на базе ГКБ № 81 г. Москвы. Москва, Россия

The modern view on diabetic cardiomyopathy

P.Kh. Dzhanashiya, P.A. Mogutova*, N.G. Poteshkina

Russian State Medical University, Moscow City Clinical Hospital No. 81. Moscow, Russia

Сахарный диабет (СД) представляет собой серьезную медико-социальную проблему в связи с частыми осложнениями и, как результат, высокой инвалидизацией этой категории пациентов. Известно, что СД во много раз увеличивает риск развития сердечной недостаточности. Причиной этого в большом проценте случаев можно считать диабетическую кардиомиопатию (КМП), на формирование которой влияет множество факторов, основным патофизиологическим механизмом которых является инсулинорезистентность. В статье подробно изложены механизмы формирования диабетической КМП и факторы, влияющие на них.

Ключевые слова: диабетическая кардиомиопатия, сахарный диабет, микроангиопатии, макроангиопатии, эндотелиальная дисфункция, гипертрофия левого желудочка, артериальная гипертензия.

Diabetes mellitus (DM) is a serious medico-social problem, due to high risk of its complications and, as a result, high prevalence of disability in DM patients. DM substantially increases the risk of heart failure (HF), mostly because of diabetic cardiomyopathy (DCMP). The development of the latter is influenced by many factors, sharing the main pathophysiological mechanism – insulin resistance. The paper discusses in detail the mechanisms of DCMP development and the principal relevant factors.

Key words: Diabetic cardiomyopathy, diabetes mellitus, microangiopathy, macroangiopathy, endothelial dysfunction, left ventricular hypertrophy, arterial hypertension.

Сахарный диабет (СД) представляет собой серьезную медико-социальную проблему не только по причине широкой распространенности, но и в связи с частым развитием осложнений и, как результат, высокой инвалидизацией этой категории пациентов. В настоящее время насчитывается > 100 млн. человек, страдающих СД, и с каждым годом их число неуклонно растет [17]. По оценке ВОЗ, число больных СД к 2025г может достигнуть > 300 млн. человек (~ 5% населения земного шара). При этом ~ 90% всех случаев СД составляет СД типа 2 (СД-2) [7].

По результатам Фремингемского исследования СД является независимым и мощным фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). В структуре смертности больных СД ИБС является самой частой причиной смерти и составляет 40% [14]. 75% смертельных исходов у больных СД обус-

ловлены коронарным атеросклерозом, а 25% – церебральным и периферическим атеросклерозом [2].

По данным этого исследования СД увеличивает риск развития сердечной недостаточности (СН) в 2,4 раза у мужчин и в 5,1 раза у женщин по сравнению с пациентами без СД [37]. Среди обсуждаемых факторов, способствующих развитию СН у больных СД, основным считают ИБС [37]. Другая, не менее важная – артериальная гипертензия (АГ). АГ – самая частая причина СН у больных СД без ИБС и составляет ~ 24% случаев СН [34]. Но есть и третья причина. Она выходит на первый план в том случае, когда появление СН у больных СД объяснить не удается. Это – диабетическая кардиомиопатия (ДКМП).

Термин «диабетическая кардиомиопатия» впервые предложен ~ 30 лет назад, после получения результатов аутопсий небольшого числа пациентов

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: p.mogutova@gmail.com
Тел.: 8-903-700-46-10; 483-89-11

[Джанашия П.Х. – заведующий кафедрой общей терапии ФУВ, Могутова П.А. (*контактное лицо) – врач функциональной диагностики ГКБ № 81 г. Москвы, Потешкина Н.Г. – профессор кафедры].

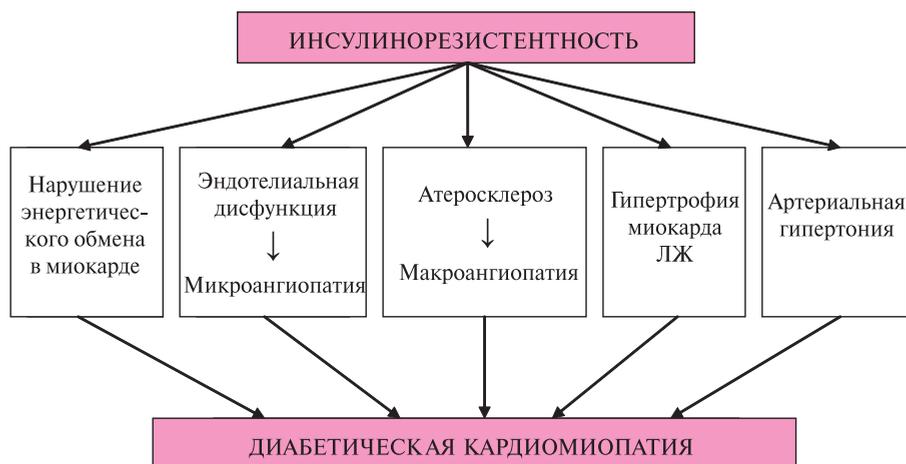


Рис. 1 Инсулинорезистентность – патофизиологическая причина формирования ДКМП.

с СД и диабетической нефропатией, имевших необъяснимую СН в отсутствие ИБС и АГ [53]. Анализ гистологического материала выявил миофибрилярную гипертрофию и диффузный интерстициальный фиброз миокарда [51].

Исследование миокарда умерших от разных причин [52,54] показало, что у больных без СД, миокард выглядел малоизмененным, в то время как при наличии в анамнезе СД-2 обнаруживали ряд особенностей. Внимание исследователей было обращено на выраженную неравномерную гипертрофию кардиомиоцитов (КМЦ). Встречались КМЦ, диаметр которых превосходил диаметр других в 2-3 раза. В то же время находили истонченные, ветвящиеся КМЦ с крупными гиперхромными ядрами лопастной формы. Часто КМЦ были вакуолизированы, встречались околоядерные вакуоли. В большинстве случаев КМЦ выглядели разобщенными, изолированными друг от друга прослойками интерстиция, характерными клеточными элементами которого были макрофаги и фибробласты. Между пучками таких волокон можно было видеть участки сетчатого интерстициального и периваскулярного склероза. Встречались значительные участки жировой ткани, которые иногда занимали > 30% среза биоптата [17].

Было высказано предположение, что в развитии ДКМП ключевую роль играет специфическое состояние КМЦ, связанное с особенностями его метаболизма в условиях нарушенного углеводного обмена.

В настоящее время большинство авторов склоняются к тому, что поражение миокарда при СД – результат сочетания атеросклеротических процессов в коронарных артериях (КА), наличия микроангиопатий и невропатий, свойственных СД [17]. Однако в клинических исследованиях доказано, что тяжелая СН может иметь место у больных СД даже при отсутствии признаков коронарного атеросклероза [17].

Все исследования и дискуссии указывают на то, что в развитии ДКМП играет роль не один, а мно-

жество факторов. Основным патофизиологическим признаком СД-2 служит инсулинорезистентность (ИР) – снижение опосредованной инсулином утилизации глюкозы тканями. Именно ИР запускает каскад патологических процессов, которые приводят к целому ряду осложнений, таких как инсульт (МИ), инфаркт миокарда (ИМ) и др., в т.ч. ДКМП [4] (рисунок 1).

Остановимся на каждом процессе отдельно.

Нарушение энергетического обмена

В миокарде при СД происходит ряд немаловажных изменений, приводящих, в конечном итоге, к ишемии миокарда.

Наиболее достоверным признаком развития ишемии миокарда принято считать появление при нагрузке транзиторных нарушений сегментарной сократимости левого желудочка (ЛЖ) сердца [19]. Рядом исследований доказано, что 30-50% больных СД-2 с транзиторным нарушением локальной сократимости (НЛС) миокарда по данным стресс-эхокардиографии не имеют гемодинамически значимых поражений КА [4]. По данным позитрон-эмиссионной томографии коронарный резерв у больных СД-2 даже при отсутствии атеросклеротического поражения основных КА на 37% ниже, чем соответствующий показатель у здоровых лиц того же возраста [4].

Возникает закономерный вопрос: что же в этом случае может быть причиной НЛС?

Основной причиной ишемии миокарда без выраженного нарушения микроциркуляции (МЦ) являются метаболические нарушения. Среди метаболических расстройств у больных СД главенствующее положение занимают изменения энергетического обмена, обусловленные абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью.

Механическая деятельность миокарда связана с высокой скоростью потребления кислорода, обменом жирных кислот (ЖК) и углеводов [47,57]. В нормальных условиях КМЦ 60-90% всей аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) получает благодаря

процессу окисления свободных ЖК (СЖК) в митохондриях [23,39,41,48,58]. Остальные 10-40% АТФ обеспечиваются митохондриальным окислением пировиноградной кислоты, основное количество которой образуется до этого, в результате анаэробного распада глюкозы в цитоплазме КМЦ. Между обменом глюкозы и обменом СЖК в миокарде существуют устойчивые и очень важные взаимосвязи. Ключевым моментом взаимодействия глюкозы и ЖК является их конкуренция на уровне митондрий за возможность проведения окислительного фосфорилирования своих промежуточных продуктов. При СД из-за уменьшения действия инсулина на жировую ткань в крови значительно повышено содержание ЖК и увеличено их поступление в клетки миокарда [39,41,48,58]. Создаются условия для массивного проникновения ЖК из цитоплазмы в митохондрии. Усиление окислительного фосфорилирования ЖК и их промежуточные продукты блокируют окислительное фосфорилирование продуктов обмена глюкозы в митохондриях. Таким образом, происходит разобщение процессов гликолиза в цитозоле и окислительного фосфорилирования глюкозы в митохондриях.

В миокарде больных СД нарушен транспорт глюкозы в клетку [22,30,44] за счет уменьшения количества белков-переносчиков [31,33,56,57].

Все это снижает количество молекул АТФ, образующихся в результате фосфорилирования глюкозы. Таким образом, гликолитическая продукция АТФ составляет не более 5-10% от общей миокардиальной продукции. В то же время жизнеспособность миокарда зависит не только от общего количества АТФ, но и от обеспеченности энергетическими субстратами конкретных метаболических механизмов. Весьма скромная доля АТФ, образующаяся в процессе гликолиза, является незаменимым источником энергии для целого ряда процессов, поддерживающих ионный гомеостаз клетки [25,49,60,61].

Нарушение обмена ЖК приводит к растрачиванию запасов энергии, связанных с использованием кислорода [45]. Кислородозатратный тип энергетического обмена еще больше усугубляет ишемию миокарда у больных СД.

Считается, что изменения миокарда на фоне СД, даже в условиях адекватного кровоснабжения кислородом, сопоставимы с таковыми у больных тяжелой ИБС [4]. При СД и ИБС соответствующий комплекс изменений возникает из-за неспособности митондрий окислить поступающие ЖК. В первом случае – в результате лавинообразного внутримитондриального поступления ЖК из цитозоля КМЦ, а во втором – в результате резкого снижения поступления в митохондрии кислорода вследствие снижения коронарного кровотока [4]. Вот почему, некоторые авторы предлагают называть нарушение обмена веществ сердечной мышцы при СД «метаболической ишемией миокарда» [4].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) и микроангиопатия

По данным крупного, многоцентрового исследования UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) [59], в котором приняли участие > 5 тыс. больных с впервые выявленным СД-2; в момент постановки диагноза в большом проценте случаев определялись микрососудистые нарушения или микроангиопатии: снижение зрения и ретинопатия наблюдались в 55% случаев, нефропатия: с микроальбуминурией (МАУ) – в 30% случаев, с протеинурией – в 5-10%.

Известно, что в основе микроангиопатий при СД лежит ЭД, которая является причиной нарушения МЦ, в т.ч. и в миокарде.

ЭД – это состояние, при котором способность эндотелиальных клеток освобождать релаксирующие факторы уменьшается, тогда, как образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается [10].

В настоящее время установлено, что ИР и ЭД, в т.ч. продукция NO (основного вазодилатора), являются тесно ассоциированными состояниями и формируют порочный круг, приводящий к метаболическим и кардиоваскулярным заболеваниям [10].

Во-первых, гиперинсулинемия (ГИ) в результате ИР способствует уменьшению внутриклеточного калия и повышению кальция и натрия, что значительно увеличивает чувствительность сосудистой стенки к прессорным воздействиям катехоламинов [10]. Во-вторых, под действием инсулина, в рамках ГИ, происходит повышение выработки эндотелием вазоконстрикторных биологически активных веществ (эндотелина, тромбоксана А2) и снижение синтеза мощных вазодилаторов (простациклин, NO) [10].

Инсулин содействует повреждающим сосудистым эффектам за счет стимуляции различных факторов роста (тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста и др.). Все это ведет к пролиферации и миграции гладкомышечных клеток (ГМК), продукции ими активатора плазминогена-1, пролиферации фибробластов сосудистой стенки, накоплению внеклеточного матрикса и, тем самым, усилению процессов сосудистого ремоделирования [10]. В результате сосудистого ремоделирования структура сосудистой стенки нарушается, утолщается базальная мембрана капилляра с уменьшением просвета сосудов. В итоге возникают расстройства МЦ, развивается тканевая гипоксия и нарушается функция органов. Микроангиопатия носит системный характер, при длительном течении болезни и недостаточном контроле гликемии развивается полиорганный недостаток, в т.ч. сердечная [10,13].

Атеросклероз и макроангиопатия

По данным исследования UKPDS [59] к моменту диагностики СД-2 АГ имели 39% пациентов, ИБС, ишемическую болезнь головного мозга и МИ – 25-30%, а ИМ – 8% включенных в исследование.

Несмотря на то, что атеросклеротическое поражение КА не всегда сопутствует ДКМП, тем не менее, частота развития атеросклероза у больных СД-2 крайне высока. Статистические данные тому прямое доказательство: атеросклероз является причиной смерти у 70-75% больных СД, главным образом, за счет нарушения коронарного кровообращения [13]; исследованиями доказано, что ИМ развивается у мужчин в 1,5-2 раза, а у женщин в 3-4 раза чаще, чем у лиц, не страдающих СД, при этом летальность при ИМ на фоне СД в 1,5-2 раза выше [13].

Для СД характерен процесс гликозилирования липопротеидов (ЛП) с образованием модифицированных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Как и модифицированные ЛП, образующиеся в результате перекисного окисления липидов (ПОЛ), гликозилированные ЛНП отличаются меньшим сродством к специфическим В- и Е-рецепторам гепатоцитов, что способствует уменьшению скорости элиминации ЛП.

Гипергликемия повышает атерогенность сывротки крови, т.к. неферментативное гликозилирование влияет на атерогенные фракции липопротеинов (ЛП), снижая их клиренс из кровотока и увеличивая время циркуляции атерогенного компонента. Сами необратимые конечные продукты гликозилирования белков активируют процессы ПОЛ, в т.ч. и ЛНП [13].

Гликозилированные ЛНП вызывают повреждение эндотелия, активируют проникновение моноцитов в интиму артерий, трансформацию макрофагов в пенистые клетки, а также пролиферацию ГМК, способствуя развитию атеросклероза [15]. Таким образом, ЭД тесно связана со становлением и прогрессированием атеросклеротического процесса [10].

Установлено, что СД приводит к развитию "умеренных" сосудистых стенозов, представленных мягкими или, так называемыми, уязвимыми атеросклеротическими бляшками с большим ядром и непрочной крышкой. Эти бляшки склонны к разрывам и часто осложняются развитием тромбоза КА. Кроме локальных стенозов СД приводит к диффузному поражению дистальных отделов КА.

Таким образом, в большом проценте случаев ДКМП сопровождается истинной ишемией миокарда. Эти процессы могут служить объяснением высокой частоты развития сердечно-сосудистых катастроф у больных СД.

Гипертрофия левого желудочка и артериальная гипертензия

До сих пор среди ученых существует полемика: что же является основной причиной гипертрофии миокарда у больных СД?

Существует как минимум три группы (гр.) причин, способствующих гипертрофии миокарда

при СД-2. Во-первых, в ряде исследований было показано: наличие СД, особенно среди женщин, сопровождается увеличением массы ЛЖ даже при отсутствии АГ [29,35]. При этом и ГИ и ИР коррелировали с увеличением массы ЛЖ [46]. Соответственно делается вывод: одна из причин роста сердечной мышцы – есть результат ИР и воздействия ГИ. Дело в том, что в норме белки миокарда ЛЖ постоянно подвергаются распаду и ре-синтезу [62]. По мнению авторов, высокая концентрация инсулина уменьшает количество распадающихся белков сердца [42], что приводит к гипертрофии и, соответственно, увеличению мышечной массы.

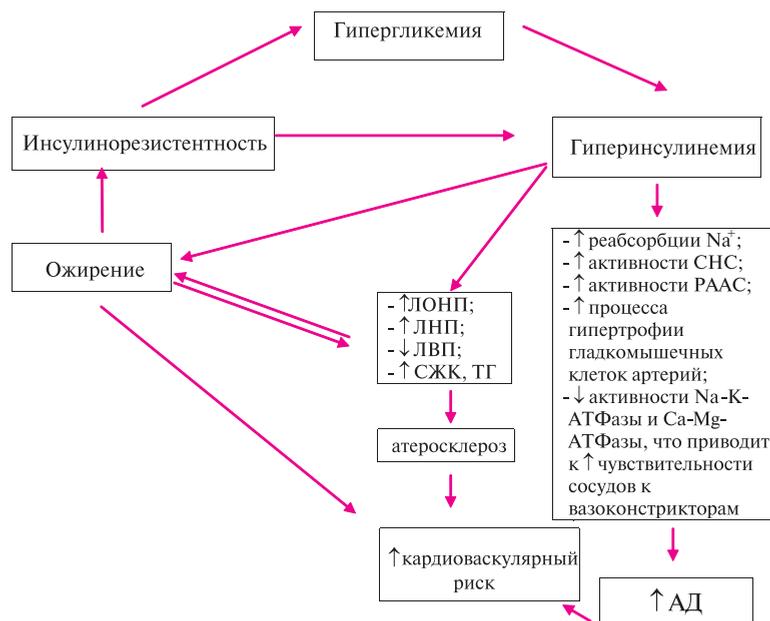
По мнению других авторов [17], одной из непосредственных причин кардиальной гипертрофии у больных СД является гемодинамическое напряжение, в частности при АГ. АГ – частый спутник СД-2 и в 2 раза чаще наблюдается у лиц, страдающих СД, по сравнению с общей популяцией [5,24,55]. В 50-70% случаев появление АГ предшествует нарушению углеводного обмена, которое затем у 40% больных преобразуется в развернутую картину СД-2 [20]. Частота распространения АГ при СД-2 колеблется по разным источникам от 40% до 60% [36] и до 90% [11,27,55].

В этом случае закономерно возникает вопрос: есть ли общая патофизиологическая основа для гипергликемии и АГ?

Действительно, еще в 1988г Reaven G предположил, что в основе этого явления лежит единый патогенетический механизм – нечувствительность периферических тканей (мышечной, жировой, клеток эндотелия) к инсулину – ИР (рисунок 2).

ИР приводит к компенсаторной ГИ, которая в свою очередь запускает целый каскад патологических механизмов, приводящих к повышению артериального давления (АД), а именно:

- повышение активности симпатoadреналовой системы, что подтверждается дозозависимым увеличением концентрации норадреналина (НА) плазмы;
- увеличение реабсорбции натрия (Na^+) и воды в проксимальных канальцах почек, что приводит к увеличению объема циркулирующей крови;
- усиление пролиферации ГМК сосудов, что сужает их просвет;
- блокада активности Na-K-ATФазы и Ca-Mg-ATФазы , что приводит к увеличению внутриклеточного содержания Na^+ и Ca^{++} и повышению чувствительности сосудов к воздействию вазоконстрикторов;
- дисфункция эндотелия сосудов и, в частности, нарушение синтеза в сосудистой стенке NO , являющегося мощным вазодилататором;
- усиление секреции ангиотензиногена, в результате прекращения подавления инсулином глюко-стимулируемой экспрессии гена ангио-



Примечание: ТГ – триглицериды, СНС – симпатическая нервная система, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Рис. 2 Инсулинорезистентность – причина АГ.

тензиногена в клетках проксимальных канальцев почек [3,6,32].

В свою очередь, сформировавшаяся стойкая АГ непосредственно способствует развитию гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ).

Обсуждается и третья гр. причин, принимающая участие в развитии ГЛЖ. Кроме КМЦ в сердце имеются и другие клетки: фибробласты, ГМК сосудов, эндотелиальные клетки, образующие выстилку сосудистой сети и эндокарда. Все они играют определенную роль в развитии кардиальной гипертрофии, поскольку в дополнении к процессам собственного деления и гипертрофии, они могут выделять локальные факторы, стимулирующие процесс гипертрофии миоцитов. К таким факторам относятся НА, секретируемый при симпатической стимуляции, ангиотензин II, продуцируемый фибробластами сердца, и эндотелины, выделяющиеся из клеток эндотелия [17,40].

Снижение тонууса парасимпатической нервной системы приводит к относительному гипертонусу симпатической, что, в свою очередь, приводит к увеличению концентрации катехоламинов в плазме крови [18]. Доказано, что НА является одним из важных факторов роста КМЦ. В исследованиях обнаружено, что длительная инфузия НА в дозах, не приводящих к АГ, обуславливает увеличение массы миокарда и толщины стенки ЛЖ [17,21]. Известно, что высокие концентрации катехоламинов увеличивают активность ферментов, участвующих в их окислении, и, таким образом, способствуют избыточному образованию свободных радикалов и адренохромов, которые повреждают КМЦ, что, в свою очередь, активизирует фибробласты [17], продуцирующие соединительную ткань.

Изменения в миокарде при СД не ограничиваются только процессом гипертрофии миокарда, происходит

и рост интерстициального компонента. Патологическое накопление коллагеновых фибрилл в интерстиции миокарда может быть результатом как стимуляции фибробластов и увеличения синтеза коллагена, так и уменьшения его деградации. Избыточному накоплению фиброзной ткани в немалой степени способствует подавление активности металлопротеаз (их тканевыми ингибиторами) – семейства ферментов, ответственных за деградацию коллагена. Согласно современным представлениям, ключевую роль в этих процессах играет трансформирующий ростовой фактор- β_1 , вырабатываемый теми же фибробластами (главным образом, под действием ангиотензина II) и обладающий аутокринной и паракринной активностью [17].

Нельзя не упомянуть о двойном влиянии ангиотензина II: с одной стороны – стимуляция пролиферации и синтеза коллагеновых волокон, с другой стороны – кардиотоксическое действие [50], что способствует отложению фиброзной ткани (уже по репаративному типу – развитие соединительной ткани на месте погибших КМЦ).

Другими установленными факторами, стимулирующими синтез коллагена фибробластами, являются тромбоцитарный фактор роста и инсулиноподобный фактор роста-1 [28].

Таким образом, у больных СД-2, независимо от наличия АГ, наблюдается увеличение массы ЛЖ, обусловленное не только гипертрофией КМЦ, но и ростом интерстициального компонента. При этом гемодинамический фактор в виде повышенного АД является одним из множественной палитры факторов, способствующих изменению массы ЛЖ.

И гипертрофия, и рост интерстициального компонента ЛЖ – все это приводит к нарушению его диастолической функции.

Диастолическая дисфункция складывается из двух компонентов: (1) нарушение активного расслабления миокарда ЛЖ и (2) ухудшение податливости стенок ЛЖ (пассивная релаксация).

Процесс активного расслабления (энергозависимая часть релаксации) определяется скоростью актин-миозиновой диссоциации, которая, в свою очередь, зависит от аффинности белка тропонина С к ионам Ca^{++} , концентрации кальция в цитоплазме и в саркоплазматическом ретикулуме и от скорости работы трансмембранного и саркоплазматического кальциевого насоса (Ca^{+} -АТФазы) [1,12,38,43].

Дополнительная гемодинамическая нагрузка (повышение АД) при СД приводит к постепенному снижению плотности Ca^{++} -АТФазы на поверхности саркоплазматического ретикулума, что выявляется уже на стадии компенсаторной гипертрофии КМЦ [26]. Это влечет за собой неполную эвакуацию ионов Ca^{++} из цитозоля, и, как следствие, частичную активацию контрактильных элементов уже в диастолу, а также – нарушение энергетического обеспечения КМЦ [1].

Если активная релаксация целиком определяется свойствами КМЦ, то жесткость миокарда во многом зависит от состояния интерстиция. Избыточный рост интерстициального компонента при СД-2 лежит в основе нарушения пассивных свойств миокарда [1]. Вышесказанное подтверждается результатами многочисленных исследований

диастолической функции у больных СД: независимо от выборки имеет место нарушение активного расслабления миокарда ЛЖ, и нарушение растяжимости его стенок [8,9,16].

Подавление активности и дефицит Ca^{++} -АТФазы, $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -помпы, сарколеммального Ca^{++} насоса и Na^{+} - Ca^{++} обменника, а также подавление гликолиза в КМЦ приводит к выраженному переизбытку кальция внутри КМЦ, что, в свою очередь, ведет к нарушению сопряжения электрофизиологических и сократительных процессов [4].

С одной стороны, накопление Ca^{++} провоцирует миокардиальную контрактуру (как один из компонентов нарушения активного расслабления миокарда ЛЖ), с другой – общий дефицит АТФ. Митохондрии начинают активно поглощать избыток Ca^{++} , и, для поддержания электролитного равновесия, активно выкачивают в цитоплазму протоны, в результате расходуется часть синтезированного в них ранее АТФ. Это приводит к уменьшению общего пула АТФ, предназначенного для обеспечения сокращений КМЦ [4]. Происходит нарушение систолической функции.

Таким образом, ДКМП нельзя рассматривать как следствие воздействия отдельных факторов. Напротив, она представляет собой результат влияния нескольких факторов как гемодинамических, так и негемодинамических, в основе которых лежит ИР.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца. Сердце 2002; 3(4): 190-5.
2. Арутюнов Г.П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? Сердце 2004; 3(1): 36-40.
3. Бутрова С.А. Синдром инсулинорезистентности при абдоминальном ожирении. Леч врач 1999; 7: 32-6.
4. Дедов И.И., Александров А.А. Диабетическое сердце: Causa Magna. Сердце 2004; 3(1): 5-8.
5. Джонссон Д., Деркс Ф. Гипертензия и диабет. Диабетография 1995; 2: 4-6.
6. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома Х. Кардиология 1998; 6: 71-81.
7. Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом: основные направления лечения. РМЖ 2001; 9(24): 1132-6.
8. Масляева Л.В., Резник Л.А., Коваль С.Н. Особенности ремоделирования сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа. Укр тер ж 2005; 3: 62-6.
9. Машина Т.В. Клинико-гемодинамические особенности артериальной гипертензии и ремоделирования сердца больных сахарным диабетом типа 2. Автореф дис канд мед наук Ульяновск 2006.
10. Метаболический синдром. Под ред Г.Е. Ройтберга. Москва «МЕДпресс-информ» 2007; 224 с.
11. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Сердце 2004; 3(1 (13)): 13-6.
12. Никитин Н.П., Аляви А.Л. Особенности диастолической дисфункции в процессе ремоделирования левого желудочка сердца при хронической сердечной недостаточности. Кардиология 1998; 3: 56-61.
13. Оруджева С.А., Звягин А.А. Оценка функциональных резервов сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом. Опасности анестезии и возможности анестезиологического обеспечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы. Нов анестезиол и реаниматол 2006; 3: 1-19.
14. Панченко Е.П. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет – коварный тандем. Сердце 2004; 3 (1(13)): 9-12.
15. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. Москва «Бином» 2003; 856 с.
16. Сапожникова И.Е., Тарловская Е.И. Ремоделирование сердца у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и гипертонической болезнью. Вятский мед вестн 2005; 3-4: 24-9.
17. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. Москва «Медицина» 2002; 415 с.
18. Строков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А. Клиника диабетической невропатии. РМЖ 1998; 6(12): 797-801.
19. Шабалин А.В., Никитин Ю.П. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы. Кардиология 1999; 3: 4-10.
20. Шестакова М.В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: эпидемиология, патогенез и стандарты лечения. Артер гиперт 2001; 3(2): 83-6.
21. Шляхто Е.В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни – патогенетические факторы и прогностическое значение. Кардиология СНГ 2003; 1(1): 13-8.

22. Barrett EJ, Schwartz RG, Francis CK, et al. Regulation by insulin of myocardial glucose and fatty acid metabolism in the conscious dog. *J. Clin Invest* 1984; 74: 1073-9.
23. Camici P, Ferrannini E, Opie LH. Myocardial metabolism in ischemia heart disease: basic principles and application to imaging by positron emission tomography. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 32: 217-38.
24. Chair H, Sowers JR. National high blood pressure education program working group report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 1994; 23: 145-58.
25. Cross H, Radda G, Clarcke K. The role of Na^+/K^+ ATPase activity during low flow ischemia in preventing myocardial injury: a ^{31}P , ^{23}Na and ^{87}Rb NMR spectroscopic study. *Magn Reson Med* 1995; 34: 673-85.
26. De la Bastie D, Levitsky D, Rappaport L, et al. Function of the sarcoplasmic reticulum and expression of its Ca^{2+} ATPase gene in pressure-overloaded cardiac hypertrophy in the rat. *Circ Res* 1990; 66: 554-64.
27. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 403-18.
28. Fine A. The effect of transforming growth factor- β on cell proliferation and collagen formation by lung fibroblasts. *J Biol Chem* 1987; 262: 3897-902.
29. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, et al. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1991; 68: 85-91.
30. Garland PB, Randle PJ. Regulation of glucose uptake by muscle. X. Effects of alloxan-diabetes, starvation, hypophysectomy and adrenalectomy and of fatty acids, ketone bodies and pyruvate on the glycerol output and concentrations of free fatty acids, long-chain fatty acyl coenzyme A, glycerol phosphate and citrate cycle intermediates in rat hearts and diaphragm muscles. *Biochem J* 1964; 93: 678-87.
31. Garvey WT, Hardin D, Juhaszova M, et al. Effects of diabetes on myocardial glucose transport system in rats: implications for diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1993; 264: 837-44.
32. Grandi AM, Gaudio G, Fachinetti A, et al. Left ventricular diastolic function in lean and obese hypertensives: influence of hyperinsulinaemia and family history of hypertension. XVIII Congress of the European Society of Cardiology 1996. Birmingham, UK. CD Conifer Information System: 1886.
33. Hall JL, Sexton W, Stanley WC. Differential regulation of myocardial glucose transporters with exercise training in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Appl Physiol* 1995; 78: 76-81.
34. Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 8: 107-15.
35. Howard BV, Cowan LD, Go O, et al. Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular risk factors in women. *Diabetes Care* 1998; 14: 1258-65.
36. Hypertension in Diabetes Study Group. HDS I: Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors or cardiovascular disease. *J Hypertens* 1993; 11: 309-17.
37. Johnstone MT, Veves A. Diabetes and Cardiovascular Disease. Totowa: Humana Press 2005; 641 p.
38. Katz AM. Physiology of the Heart (4 edit.). New York: Raven Press 2005; 640 p.
39. Liedtke AJ. Alterations of carbohydrate and lipid metabolism in the acutely ischemic heart. *Prog Cardiovasc Dis* 1981; 23: 321 p.
40. Mayer NJ, Rubin SA. The molecular and cellular biology of heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10: 238-45.
41. McGarry JD, Mills SE, Long CS, et al. Observations on the affinity for carnitine, and malonyl-CoA sensitivity, of carnitine palmitoyltransferase I in animal and human tissues. *Biochem J* 1983; 214: 21-8.
42. McNulty P, Louard R, Deckelbaum L, et al. Hyperinsulinemia inhibits myocardial protein degradation in patients with cardiovascular disease and insulin resistance. *Circ* 1995; 92: 2151-6.
43. Morgan JP. Abnormal intracellular modulation of calcium as a major cause of cardiac contractile dysfunction. *N Engl J Med* 1991; 325: 625-32.
44. Morgan HE, Cadenas E, Regan DM. Regulation of glucose uptake in muscle. II. Rate-limiting steps and effects of insulin and anoxia in heart muscle from diabetic rats. *J Biol Chem* 1961; 236: 262-8.
45. Neely JR, Morgan HE. Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle. *Ann Rev Physiol* 1974; 36: 413-59.
46. Ohya Y, Abe I, Fujii K, et al. Hyperinsulinemia and left ventricular geometry in a work-site population in Japan. *Hypertension* 1996; 27: 729-34.
47. Opie LH. Fuels: aerobic and anaerobic metabolism. In: Opie LH, ed. *The Heart. Physiology, from cell to circulation*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 295.
48. Opie LH. Metabolism of the heart in health and disease. *Am Heart J* 1968; 76: 685-9.
49. Owen P, Dennis S, Opie LH. Glucose flux rate regulates onset of ischemic contracture in globally underperfused rat hearts. *Circ Res* 1990; 66: 344-54.
50. Ratajska A, Campbell S, Sun Y, et al. Angiotensin II associated cardiac myocyte necrosis: Role of adrenal catecholamines. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 684-90.
51. Regan TJ, Lyons MM, Ahemd SS, et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1977; 60: 885-99.
52. Rossi MA. Patterns of myocardial fibrosis in idiopathic cardiomyopathies and chronic Chagasic cardiopathy. *Can J Cardiol* 1991; 7: 287-94.
53. Rubler S, Dlugash J, Zetal Yuceoglu Y. New type of cardiomyopathy associated with diabetes glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30: 595-602.
54. Sadoshima J, Zumo S. Molecular characterization of Angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. *Circulat Res* 1993; 73: 412-23.
55. Sowers J, Epstein M. Diabetes mellitus and hypertension: emerging therapeutic perspectives. *Cardiovasc Drug Rev* 1995; 13: 149-210.
56. Stanley WC, Hall JL, Smith KR, et al. Myocardial glucose transporters and glycolytic metabolism during ischemia in hyperglycemic diabetic swine. *Metabolism* 1994; 43: 61-9.
57. Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL, et al. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischemic conditions: Potential for pharmacological interventions. *Cardiovasc Res* 1997; 33: 243-57.
58. Taegtmeier H. Energy metabolism of the heart: from basic concepts to clinical applications. *Curr Prob Cordiol* 1994; 19: 59-113.
59. UKPDS Group. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observation study. *BMJ* 2000; 321: 405-13.
60. Weiss JN, Lamp ST. Cardiac ATP-sensitive K^+ channels: evidence for preferential regulation by glycolysis. *J Gen Physiol* 1989; 94: 911-35.
61. Wilson JS. Side effects from amiodarone. *Am Heart J* 1991; 121: 158-71.
62. Young LH, McNulty PH, Morgan C, et al. Myocardial protein turnover in patients with coronary artery disease. Effect of branched chain amino acid infusion. *J Clin Invest* 1991; 87: 554-60.

Поступила 30/11-2009

Антагонисты АТ₁-рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в регуляции гемодинамики и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Фокус на органопротективные эффекты

М.Л. Максимов*, О.В. Дралова, А.К. Стародубцев

ГОУ ВПО Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова Росздрава. Москва, Россия

Angiotensin II type 1 receptor antagonists and ACE inhibitors in the regulation of hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system activity: focus on the organ protection

M.L. Maksimov*, O.V. Dralova, A.K. Starodubtsev

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

При длительной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) отмечается вазоконстрикция, повышение общего периферического сопротивления сосудов, гипоперфузия органов и тканей, задержка жидкости, увеличение объема циркулирующей крови, повышение чувствительности миокарда к токсическому влиянию катехоламинов, ремоделирование миокарда и сосудов, развитие миокардиального и периваскулярного фиброза. Снижение активности РААС может быть обеспечено либо подавлением синтеза ангиотензина II, либо блокадой АТ₁-рецепторов. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) представляют собой высокоэффективные препараты, широко используемые в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца. Основными фармакологическими эффектами ИАПФ являются гемодинамические, нейрогуморальные, антипролиферативные, кардио- и нефропротективный, а также улучшение эндотелиальной функции. Для антагонистов АТ₁-рецепторов характерны высокая антигипертензивная эффективность, великолепная переносимость, органопротективные свойства, простота использования и отсутствие значимых взаимодействий с другими лекарствами, что незаменимо в повседневной практике клинициста.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты АТ₁-рецепторов ангиотензина II, органопротективные свойства, артериальная гипертензия.

Chronic activation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is characterised by vasoconstriction, increased total peripheral vascular resistance, organ and tissue hypoperfusion, fluid detention, increased circulatory volume, increased myocardial sensitivity to toxic effects of catecholamines, myocardial and vascular remodelling, myocardial and perivascular fibrosis. RAAS activity could be reduced by suppressed angiotensin II synthesis, or AT-1 receptor blockage. ACE inhibitors are highly effective in the treatment of such cardiovascular pathology as arterial hypertension, chronic heart failure, or coronary heart disease. Their main pharmacological effects include hemodynamic, neuro-humoral, anti-proliferatory, cardio- and nephroprotective action, as well as endothelial function improvement. AT-1 receptor antagonists are characterised by high antihypertensive effectiveness, perfect tolerability, organ protection, administration simplicity, and no significant interactions with other medications, which makes them essential in daily clinical practice.

Key words: Renin-angiotensin-aldosterone system, ACE inhibitors, angiotensin II type 1 receptor antagonists, cardioprotection, nephroprotection, arterial hypertension.

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: maksim_maksimov@mail.ru;

9152340@mail.ru

Тел. 8 (916)114-59-55; (495)915-2340

[Максимов М.Л. (*контактное лицо) – доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Дралова О.В. – аспирант этой же кафедры, Стародубцев А.К. – профессор этой же кафедры].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) имеет исключительное значение в регуляции многих параметров сердечно-сосудистой системы (ССС) и функции почек, включая поддержание артериального давления (АД) и водно-солевого обмена. Физиологическая роль РААС заключается в сохранении целостности ССС. РААС изменяет сократительную способность миокарда при левожелудочковой гипертрофии (ГЛЖ), вследствие ее влияния на АД и электролитный баланс. Современные исследования показали, что дисбаланс в РААС может стимулировать развитие ангиопатии, в т.ч. диабетической. При длительной активации РААС отмечается вазоконстрикция, повышение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), гипоперфузия органов и тканей: уменьшение скорости почечной фильтрации и почечного кровотока, задержка в организме жидкости, увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК), повышение чувствительности миокарда к токсическому влиянию катехоламинов, ремоделирование миокарда и сосудов, развитие миокардиального и периваскулярного фиброза [1-6].

Активность РААС в кровообращении главным образом зависит от активности ренина, который рассматривают как ключевой регулятор системы. РААС представляет собой систему ферментов и гормонов, своеобразный каскад, запускающийся выработкой ренина в почках в ответ на снижение перфузии юкстагломерулярного аппарата (ЮГА). Клетки ЮГА развиваются из сосудистых гладких клеток реверсивным метапластическим превращением. Эти клетки расположены в среднем слое приводящих артерий почечных клубочков. В каждой клетке вырабатывается ренин, который накапливается в виде гранул, а затем поступает в ткань почки или общий кровоток. Участки почечной ткани, не содержащие гломерул, практически лишены ренина, т. е. исключительным местом его образования является ЮГА. Методом электронной микроскопии показано, что увеличение секреции ренина почечной тканью сопровождается уменьшением числа гранул и даже их полным исчезновением. Повышенное содержание ренина в почке приводит к увеличению количества гранул и их гиперплазии [7,8].

Секреция ренина стимулируется многими факторами, среди них наиболее важным и мощным считают снижение уровня перфузионного давления, т. е. падение ОЦК в почечных сосудах, уменьшение пульсовой волны и напряжения стенок приносящих клубочковых артериол. Эти изменения кровотока воспринимаются барорецепторами ЮГА, и в ответ его эпителиоидные клетки усиленно образуют ренин. Секреция ренина существенно возрастает и в результате повышения тонуса симпатической нервной системы (СНС), мелкие веточки которой достигают зоны ренинообразующих эпителиоидных клеток ЮГА. В регуляции активности ренина большую роль играют клетки плотного пятна ЮГА, способные улавли-

вать уровень концентрации натрия в жидкости дистальных отделов канальцев и передавать информацию об этом эпителиоидным клеткам, которые при повышенной концентрации натрия в канальцевой жидкости реагируют уменьшением образования ренина, а при пониженной – усилением секреции ренина. При этом изменение активности ренина зависит от усиления или уменьшения секреции альдостерона надпочечниками [9-11].

Стимулирует секрецию ренина и повышает его активность в плазме крови снижение содержания натрия и калия в крови, которое наступает из-за недостатка этих микроэлементов в пище, в результате длительного применения салуретиков или из-за потери их при обильном потоотделении, длительной и обильной рвоте, поносах и т. п. В то же время гипернатриемия и увеличение объема плазмы крови тормозят выработку ренина и снижают его активность. Избыточную секрецию ренина подавляют ангиотензин II (АТ II) и альдостерон, например при первичном гиперальдостеронизме (синдром Конна) содержание ренина в плазме крови находится на самом низком уровне [12-14].

Многочисленные работы по изучению роли ренина подтвердили, что он является одним из важнейших почечных факторов, участвующих в регуляции АД, однако сам по себе не обладает прессорными свойствами. Ренин является протеолитическим ферментом, расщепляющим вырабатываемый в печени ангиотензиноген до неактивного АТ I. АТ I является декапептидом, который посредством ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) расщепляется до биологически активного АТ II. АПФ является тканевой цинк-содержащей металлопротеиназой, в основном вырабатываемой легкими, клеточными мембранами в почках и эндотелиальными клетками сосудов. АТ II продуцируется в тканях лишь определенных органов; его тканевая концентрация гораздо выше циркулирующей [15].

АТ II наиболее клинически значимый биологически активный пептид, который производит РААС, хотя есть и другие: АТ III, АТ IV, АТ 1-5 и АТ 1-7. АТ II обладает вазоконстрикторным действием на мускулатуру гладкомышечных клеток (ГМК), усиливает сократимость миокарда, стимулирует продукцию альдостерона, стимулирует экскрецию катехоламинов из мозгового вещества надпочечников и симпатических нервных окончаний, стимулирует СНС, усиливает жажду, и желание употреблять соленую пищу. АТ II также регулирует транспорт натрия с помощью эпителиоцитов кишечника и почек [16,17].

АТ II действует через рецепторы четырех типов: АТ₁, АТ₂, АТ₃, АТ₄, является центральным действующим звеном РААС. Наиболее хорошо изучены первые два – рецепторы к АТ II 1 (АТ₁) и 2 (АТ₂) типов. Оба рецептора представляют собой G-связанные полипептиды, содержащие ~ 360 аминокислот.

В организме человека рецепторов типа АТ₁ значительно больше по сравнению с рецепторами типа АТ₂, и таким образом эффекты от стимуляции АТ II в основном обусловлены стимуляцией АТ₁ рецепторов: артериальная вазоконстрикция, в т.ч. повышение гидравлического давления в почечных клубочках (вазоконстрикция приносящих и в еще большей степени выносящих артериол), сокращение мезангиальных клеток и снижение почечного кровотока, усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах, секреция альдостерона корой надпочечников, секреция вазопрессина, эндотелина-1, высвобождение ренина, усиление высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, активация симпатoadrenalовой системы (САС) (центральная на пресинаптическом уровне и периферическая в надпочечниках), стимуляция процессов ремоделирования сосудов и миокарда: пролиферация и миграция ГМК сосудов, гиперплазия интимы, гипертрофия кардиомиоцитов (КМЦ) и фиброз миокарда [18-20].

Исследования последних лет показывают, что кардиоваскулярные эффекты АТ II, опосредованные АТ₂ рецепторами, противоположны эффектам, обусловленным возбуждением АТ₁ рецепторов, и являются относительно слабо выраженными. Рецепторы типа АТ₂ в изобилии представлены в тканях плода, в тканях взрослого человека они обнаружены в миокарде, мозговом веществе надпочечников, в почках, репродуктивных органах, мозге; через них регулируется клеточный апоптоз. Стимуляция АТ₂ рецепторов сопровождается вазодилатацией, ингибированием клеточного роста, в т.ч. подавлением пролиферации клеток (эндотелиальных и ГМК сосудистой стенки, фибробластов и др.), торможением гипертрофии КМЦ. Показано, кроме того, увеличение продукции оксида азота (NO). Рецепторы АТ₂ имеют высокое сродство к АТ III, а рецепторы АТ₄ – к АТ IV. Другие ангиотензиновые рецепторы и их роль в организме человека и животных мало изучены. Возможно, их стимуляция приводит к увеличению синтеза вазодилатирующих субстанций [21-24].

Снижение активности РААС может быть обеспечено либо блокадой активности ренина, либо подавлением синтеза АТ II, либо блокадой АТ₁ рецепторов. В клинических условиях для решения этой задачи применяют соответственно прямой ингибитор ренина (ПИР), ингибиторы АПФ (ИАПФ) или антагонисты АТ₁ рецепторов (АРА).

ИАПФ в регуляции активности РААС

ИАПФ представляют собой высокоэффективные препараты, широко используемые в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), ишемической болезни сердца (ИБС). Актуальность их применения в практике лечения заболеваний ССС обусловлена эффектами

блокады нейрогуморальных систем, кардио- и нефропротективными свойствами [25,26].

Номенклатура ИАПФ в течение последних лет неуклонно расширялась и включила в себя > 30 препаратов, которые различаются по фармакокинетическим свойствам, продолжительности действия, активности исходного препарата и степени тканевой биодоступности. По химическому строению препараты различаются по тому, какая химическая группа (сульфгидрильная, карбоксиалкильная, фосфинильная или гидроксамовая) в их молекуле связывается с ионом цинка в активных центрах ангиотензин-I-превращающего фермента. Однако эти различия в химическом строении не оказывают значимого влияния на клиническую эффективность препаратов.

В основе клинически значимых фармакологических эффектов ИАПФ лежит их способность подавлять активность фермента, превращающего АТ I в АТ II (кининазы II или АПФ), и таким образом влиять на функционирование РААС [27].

Действие ИАПФ не ограничивается блокадой превращения мало- или неактивного АТ в активное прессорное вещество АТ, блокируя как циркуляторный, так и тканевой АПФ. Препараты этой группы способны тормозить секрецию альдостерона и вазопрессина. Помимо этого, ИАПФ препятствуют разрушению брадикинина, который в свою очередь, накапливаясь в эндотелии, действуя через В₂ рецепторы вызывает релаксацию гладких мышц сосудов и способствует высвобождению зависимого от эндотелия релаксирующего фактора и вазоактивных простагландинов (простаглицина и простаглицина Е2). Под влиянием ИАПФ снижается синтез других сосудосуживающих и антиадренергических веществ (норадреналина, аргинина-вазопрессина, эндотелина-1), участвующих в патогенезе дисфункции сердца и АГ. В настоящее время принято, что основные эффекты ИАПФ обусловлены блокадой в различных тканях (например: сосуды, почки, сердце). Тканевые эффекты АТ II, а также других эффекторных пептидов РААС – ангиотензиногена (1-7), АТ I, III, IV – опосредованы специфическими ангиотензиновыми (АТ-) рецепторами. В настоящее время идентифицированы АТ₁, АТ₂, АТ₄-рецепторы и предполагается существование АТ₃- и АТ_x-рецепторов, однако сердечно-сосудистые эффекты активации РААС реализуются главным образом через АТ₁-рецепторы [28-30].

Различают следующие основные фармакологические эффекты ИАПФ: гемодинамические, нейрогуморальные, антипролиферативные, почечные и другие.

Гемодинамический эффект ИАПФ реализуется через их способность снижать ОПСС, вызывать натрийурез, однако мало изменять частоту сердечных сокращений (ЧСС). Блокада тканевого АПФ и уменьшение содержания АТ II в органах-мишенях

(например, в сосудистой стенке) также способствуют уменьшению тонуса периферических сосудов. У пациентов с нормальным и повышенным АД без СН ИАПФ практически не влияют на минутный и ударный объемы сердца. В отличие от других вазодилататоров ИАПФ также не вызывают рефлекторной тахикардии, по-видимому, за счет воздействия на барорецепторы, усиления парасимпатической активности и, возможно, уменьшения симпатической активности. Также не происходит изменений ЧСС во время физической нагрузки. ИАПФ уменьшают гипертрофию левых отделов сердца и эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ИБС, АГ, инсулин-независимым сахарным диабетом (СД) и СН. Также ИАПФ уменьшают эндотелиальную дисфункцию. Данное свойство связывают с ослаблением вазоконстрикции и усилением выработки NO в результате увеличения образования брадикинина при блокаде АПФ [31,33].

У пациентов с ХСН ИАПФ улучшают клиническую симптоматику, качество жизни, замедляют прогрессирование болезни, снижают заболеваемость и улучшают прогноз больных с ХСН, а также предотвращают наступление клинически выраженной декомпенсации. Это связано с их способностью вызывать как артериальную, так и венозную вазодилатацию. Венозная вазодилатация повышает емкость венул, уменьшает нагрузку на правое предсердие, уменьшает давление в легочной вене, снижается нагрузка объемом левого желудочка (ЛЖ), уменьшается застой в малом круге кровообращения [32].

Артериальная вазодилатация приводит к уменьшению ОПСС и увеличению сердечного выброса. Применение ИАПФ улучшает способность КМЦ к релаксации, а при их длительном приеме сокращает гипертрофию миокарда [33,37,38].

Короткий курс приема ИАПФ сопровождается уменьшением содержания АТ II, однако по механизму отрицательной обратной связи увеличивается выброс ренина и уровень АТ I. АТ II обладает мощным вазоконстрикторным действием на ГМК, повышает сократимость миокарда, продукцию альдостерона, экскрецию катехоламинов из мозгового вещества надпочечников и из симпатических нервных окончаний, стимулирует СНС, усиливает жажду и желание употреблять соленую пищу. АТ II также регулирует транспорт натрия с помощью эпителиоцитов кишечника и почек. Таким образом, ИАПФ уменьшают содержание в плазме адреналина, норадреналин и вазопрессина [34,35].

К повышению уровня АТ I приводит увеличение концентрации брадикинина, а также активация альтернативных путей превращения АТ I в АТ II. Таким образом, применение ИАПФ повышает уровень кининов, простаглицина и NO. При длительном применении ИАПФ уменьшается выработка альдостерона, в норме стимулируемая гиперкалиемией,

гипермагниемией и АКТГ, таким образом, усиливается выведение из организма натрия и воды [37].

При длительном применении ИАПФ возникает антипролиферативный эффект: снижение гипертрофии мышечного слоя сосудистой стенки и миокарда, уменьшение пролиферации внеклеточного матрикса. Возможными механизмами действия ИАПФ на уменьшение гипертрофии миокарда считают: механическая причина за счет сокращения преднагрузки и постнагрузки, а также уменьшение индуцируемой АТ II симпатической активности и снижение способности стимуляции роста [36]. ИАПФ уменьшают образование коллагена за счет блока АТ II, который действует как непосредственно на фибробласты, так и косвенно за счет стимуляции секреции альдостерона. Торможение роста и пролиферации ГМК и фибробластов в меди артерий приводит к увеличению их просвета, а также восстанавливает и улучшает эластичность артериальной стенки. Таким образом, нормализуется центральная гемодинамика и снижается ОПСС [38-40].

Появились новые данные в объяснении антифибротического действия ИАПФ на миокард при АГ. Исследователи считают, что этот эффект ИАПФ является результатом торможения гидролиза N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролина, приводящего к уменьшению пролиферации фибробластов, воспалительных клеток инфильтрации, экспрессии трансформирующего фактора роста β и отложению коллагена. Помимо этого ИАПФ препятствуют апоптозу КМЦ [41-43].

ИАПФ оказывают благоприятный эффект на почки, т. к. расширяют преимущественно эфферентные артериолы и меньше влияют на афферентные. Таким образом, снижается внутривенное давление, уменьшается протеинурия, увеличивается почечный плазматок с незначительным изменением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Несмотря на уменьшение сосудистого сопротивления в клубочках, СКФ остается неизменной или увеличивается вместе с фильтрационной фракцией. В результате улучшения почечной гемодинамики растет натрийурез, уменьшается выработка альдостерона, что приводит к замедлению прогрессирования нефропатии [44-46].

При АГ нарушается функция почек с участием двух основных механизмов: клубочковой ишемии за счет сужения прегломерулярных артерий, перигломерулярного фиброза и увеличения интрагломерулярного давления. Примерно у каждого 13-го больного гипертонической болезнью (ГБ) повышен креатинин сыворотки. По данным скрининговых обследований до 10% больных мягкой АГ имеют микроальбуминурию (МАУ), являющуюся независимым фактором риска (ФР) ряда осложнений [47,48].

Исследование AIPRI (The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study) с участием 583 пациентов с хроническими заболеваниями почек

и снижением СКФ от 30 до 60 мл/мин, рандомизированных к приему беназеприла или плацебо. Применение беназеприла в течение 3 лет позволило снизить риск удвоения креатинина на 53% и риск развития терминальной почечной недостаточности на 38% по сравнению с плацебо, в т.ч. в группе (гр.) с исходной СКФ 46 — 60 мл/мин — на 71%, 30 — 45 мл/мин — на 46%. Максимальную пользу от применения ИАПФ наблюдали при протеинурии > 1 г/сут., а также у пациентов с хроническим гломерулонефритом или диабетической нефропатией. Нефропротективный эффект ИАПФ сохранялся при более продолжительном наблюдении за больными [49].

В исследовании EUCLID (EURODIAB Controlled trial of Lisinopril in Insulin-dependent Diabetes) сравнивалась эффективность терапии лизиноприлом с плацебо у 530 пациентов с инсулинозависимым СД на степень прогрессирования нефропатии и ретинопатии. Участвовали больные с нормальным АД и нормо- или МАУ. Через 2 года было получено достоверное снижение экскреции альбумина на 18,8% и уменьшение МАУ на 49,7% в гр. лизиноприла в сравнении с плацебо. Также достоверно меньше в гр. пациентов, получавших лизиноприл, прогрессировала ретинопатия: 13,2% случаев в гр. лизиноприла и в 23,4% случаев в гр. плацебо [50,51].

При сравнении эффективности ИАПФ и блокаторов кальциевых каналов (АК) в исследовании BRILLIANT (Blood pressure, Renal effects, Insulin control; Lipids, Lisinopril And Nifedipine Trial), проводившемся с участием 335 больных АГ и инсулинозависимым СД, имеющих признаки нефропатии, продемонстрировало значительно большее снижение экскреции альбумина в гр. больных, леченных лизиноприлом (40%) по сравнению с гр. нифедипина (8%), хотя снижение АД было одинаковым.

Исследование ACEi-1 Trial (Angiotensin-converting-enzyme inhibition-1 Trial) — применение каптоприла в течение 4 лет у больных СД I типа с протеинурической стадией диабетической нефропатии (ДН) снизило частоту развития хронической почечной недостаточности (ХПН) и потребность в лечении диализными методами в 2 раза по сравнению с больными из гр. плацебо [52].

Для подтверждения собственного нефропротективного эффекта фозиноприла, не связанного со снижением АД, выполнено исследование PREVEND IT (Prevention of Renal Vascular End-Stage Disease Intervention Trial). В исследование были включены 854 пациента с МАУ, которым назначали два препарата в течение 46 мес.: правастатин и фозиноприл, каждый с плацебо-контролем. Основной целью исследования была оценка влияния фозиноприла и правастатина на сердечно-сосудистые осложнения (ССО) и почечную недостаточность у больных с МАУ, нормальным уровнем АД и общего холестерина. За первые 3 мес. уровень альбуминурии суще-

ственно снизился у больных, принимавших фозиноприл, что сохранялось на протяжении 4 лет наблюдения. Применение правастатина не сопровождалось изменением со стороны МАУ. В сравнении с плацебо фозиноприл уменьшил риск инсульта, но не влиял на риск инфаркта миокарда (ИМ) [54].

В исследовании REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy) были включены больные только недиабетическими хроническими заболеваниями почек. 352 пациента были разделены на 2 гр.: в первой протеинурия составляла 1-3 г/сут., во второй > 3 г/сут., и рандомизированы к приему рамиприла/плацебо и антигипертензивных препаратов (АГП) других групп, позволявших достичь величин диастолического АД (ДАД) < 90 мм рт.ст. Основным критерием эффективности была динамика снижения СКФ [56].

Целью исследования REIN стало подтверждение того, что уменьшение экскреции белков с мочой с помощью ИАПФ превосходит другие схемы антигипертензивной терапии (АГТ), эффективно снижающие АД, по способности тормозить снижение СКФ и предупреждать терминальную ПН (ТПН) [56].

Рамиприл достоверно уменьшает скорость снижения СКФ, составившую 0,53 мл/мин/мес. у пациентов, лечившихся ИАПФ, и 0,88 мл/мин/мес. в гр. плацебо ($p=0,03$). Рамиприл достоверно уменьшал риск удвоения креатининемии и развития ТПН в 2 раза по сравнению с плацебо.

Была подтверждена связь между падением СКФ и протеинурией, причем показатели протеинурии являются более важной детерминантой стояния почек, чем уровень АД. При наблюдении за 96 пациентами, в течение 5 лет принимавших рамиприл, были получены следующие результаты: величина СКФ у пациентов, принимавших рамиприл, на 33% превосходила таковую у не лечившихся ИАПФ. Спустя 36 мес. после начала исследования развитие ТПН отмечено у 30% не получавших ИАПФ; в гр., принимавших рамиприл, напротив, не наблюдали ни одного случая необратимого ухудшения функции почек. Способность рамиприла препятствовать ухудшению фильтрационной функции почки оказалась максимальной при наибольших величинах экскреции белка с мочой. Нефропротективный и антипротеинурический эффекты рамиприла наблюдались как у больных АГ, так и у нормотензивных [53].

На основании многочисленных исследований было доказано, что добавление к стандартной АГТ ИАПФ или использование их в качестве монотерапии снижает степень прогрессирования нефропатии.

РААС играет важную роль в патогенезе и прогрессировании атеросклероза. При назначении ИАПФ замедляется развитие атеросклероза. Этот эффект можно объяснить блокадой образования АТ II и увеличением уровней брадикинина и NO, которые улучшают эндотелиальную функцию [42,43].

Опубликован анализ трех исследований: HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition) по влиянию ИАПФ у 29805 пациентов с наличием атеросклероза, но без дисфункции ЛЖ, на показатели общей смертности, фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (ССС). Показано, что назначение ИАПФ приводит к достоверному снижению общей смертности – 7,8 vs 8,9% ($p=0,0004$), сердечно-сосудистой смертности – 4,3 vs 5,2% ($p=0,0002$), нефатальных ИМ – 5,3 vs 6,4% ($p=0,0001$), МИ – 2,2 vs 2,8% ($p=0,0004$), СН – 2,1 vs 2,7% ($p=0,0007$) и проведению аортокоронарного шунтирования – 6,0 vs 6,9% ($p=0,0036$). Эти данные оказались аналогичны результатам, полученным при анализе 5 исследований больных с ХСН или дисфункцией ЛЖ. Авторы пришли к выводу, что ИАПФ следует назначать всем пациентам с промежуточным риском при наличии атеросклеротического процесса [55-57].

АПФ найден в центральной нервной системе – в эндотелии церебральных артерий, клетках хориоидного сплетения и астроцитах. АПФ, АТ II и рецепторы к нему имеются в допамин-синтезирующих нейронах в ядре блуждающего нерва.

В исследовании HOPE изучали ИАПФ, рамиприл, у 9297 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, причем у 1013 человек в анамнезе был МИ. В этой гр. пациентов рамиприл эффективно снизил АД на 11/4 мм рт.ст., а комбинированная конечная точка: МИ, ИМ и смерть, была ниже на 30% [57].

Согласно европейским рекомендациям, ИАПФ показаны для лечения АГ (класс I, уровень доказательности A). У больных АГ первичной целью лечения является контроль АД, который может быть достигнут с помощью различных препаратов, снижающих риск ССО при длительной терапии, в т.ч. диуретиков, β -адреноблокаторов (β -АБ), ИАПФ, АК и АРА. В ряде крупных, длительных, сравнительных исследований преимущества какой-либо определенной схемы лечения отсутствовали [58-62].

Блокаторы АТ₁-рецепторов АТ II в регуляции активности РААС

Очевидно, что все основные клинически значимые эффекты АТ II опосредуются АТ₁-рецепторами, что, в первую очередь, объясняет клиническое применение селективных блокаторов рецепторов I типа АТ II (АРА). АРА – один из новых и наиболее динамично развивающихся классов кардиологических препаратов. Появившись в начале 90-х годов, они стремительно завоевали место среди основных классов АГП.

АРА подавляют активность АТ II. Установлено, что перепроизводство ренина и связанных с ним

метаболитов, в первую очередь АТ II, ведет не только к АГ, но и к повреждению органов-мишеней, являясь одним из основных факторов прогрессирования АГ и ее осложнений, ремоделирования сердца и сосудов [63].

Первым АРА, внедренным в терапевтическую практику в 1971г, был саралазин – пептидное соединение, близкое по структуре к АТ II. Саралазин блокировал прессорное действие АТ II и понижал тонус периферических сосудов, уменьшал содержание альдостерона в плазме, понижал АД. Однако к середине 70-х годов опыт применения саралазина показал, что он обладает свойствами частичного агониста и в ряде случаев дает плохо прогнозируемый эффект (в виде чрезмерных гипотензии или гипертензии). При этом хороший антигипертензивный эффект проявлялся при состояниях, сопряженных с высоким уровнем ренина, тогда как на фоне низкого уровня АТ II или при быстрой инъекции АД повышалось. В связи с наличием агонистических свойств, а также ввиду сложности синтеза и необходимости парентерального введения широкого практического применения саралазин не получил.

В начале 90-х годов был синтезирован первый непептидный селективный антагонист АТ₁-рецепторов, эффективный при приеме per os – лозартан, получивший практическое применение в качестве антигипертензивного и нефропротективного средства. В настоящее время в мировой лечебной практике применяются или проходят клинические испытания несколько синтетических непептидных селективных блокаторов АТ₁ – валсартан, ирбесартан, кандесартан, лозартан, телмисартан, эпросартан, золарсартан, тазосартан, олмесартан (золарсартан и тазосартан пока не зарегистрированы в России).

Антигипертензивный эффект антагонистов АТ II обусловлен снижением ОПСС вследствие устранения прессорного влияния АТ II, уменьшением реабсорбции натрия в почечных канальцах, уменьшением активности РААС и медиаторных процессов в СНС. Антигипертензивный эффект при длительном применении стабилен, т.к. он обусловлен также регрессией патологического ремоделирования сосудистой стенки. В основе антигипертензивного действия и других фармакологических эффектов АРА лежат несколько механизмов – один прямой и, по меньшей мере, два опосредованных [64].

Прямой механизм антигипертензивного действия АРА связан с ослаблением эффектов АТ II, которые опосредуются АТ₁-рецепторами. Блокируя АТ₁-рецепторы, АРА уменьшают вызываемую АТ II артериальную вазоконстрикцию, снижают повышенное гидравлическое давление в почечных клубочках, а также уменьшают секрецию таких вазоконстрикторных и антинатрийуретических веществ, как альдостерон, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1 и норадреналин. При длительном применении АРА ослабляют пролиферативные эффекты АТ II, а также

альдостерона, аргинин-вазопрессина, эндотелина-1 и норадреналина в отношении КМЦ и ГМК сосудистой стенки, а также фибробластов и мезангиальных клеток [65].

Косвенные механизмы фармакологических эффектов АРА связаны с реактивной гиперактивацией РААС в условиях блокады АТ₁-рецепторов, которая ведет, в частности, к повышенному образованию АТ II и АТ III, АТ IV и АТ 1-7. Эти эффекторные пептиды РААС в условиях блокады АТ₁-рецепторов вызывают дополнительную стимуляцию АТ₂- и АТх-рецепторов, вызывая артериальную вазодилатацию, натрийурез и антипролиферативное действие [66].

Органопротективные свойства АРА были обнаружены в исследовании, проведенном на линии спонтанно гипертензивных крыс, предрасположенных к инсульту; животные получали либо плацебо, либо эпросартан. В первой гр. показатель летальности через 6 нед. составил 50%, через 9 – 100%. В гр. активного лечения через 18 нед. все животные были живы, у них отсутствовали признаки поражения органов-мишеней – миокарда, головного мозга и почек, что позволило сделать заключение об органопротективном действии эпросартана. Для оценки эффективности АРА и β-АБ было проведено исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension). В проспективное, рандомизированное, двойное слепое исследование LIFE были включены 9193 больных в возрасте 55-80 лет эссенциальной АГ и признаками ГЛЖ. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,8 года. Больные были рандомизированы на две сопоставимые по клиническим и демографическим показателям гр. для приема лозартана 50 мг/сут. либо атенолола 50 мг/сут. Целевым АД считали значения < 140/90 мм рт.ст. При недостаточной эффективности стартовой терапии добавляли гидрохлортиазид 12,5 мг, а затем увеличивали дозы сравниваемых препаратов до суточной дозы 100 мг. Результаты исследования показали, что терапия больных АГ, основанная на лозартане, по некоторым показателям превосходила по эффективности терапию, основой которой был атенолол. Были отмечены достоверные различия (в пользу АРА) в суммарной частоте смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ и МИ. Особенно значительным представляется различие частоты развития МИ (при расчете на 1 тыс. чел./лет наблюдения: 10,8 – в гр. лозартана и 14,5 – в гр. атенолола. У больных СД, принимавших лозартан, значительно реже наблюдалась протеинурия по сравнению с гр. атенолола – 8% и 15% соответственно (p=0,002), что свидетельствует о ренопротективных свойствах лозартана и о его способности нормализовывать функцию эндотелия [67-70].

Все вышеперечисленные эффекты АТ II, так или иначе, вовлечены в регуляцию АД в норме, а также в поддержание его на патологически высоком уровне при АГ. Избирательная блокада рецепторов АТ₁ не только позволяет устранить патологически возросший тонус сосудистой стенки и предупреждать патологическое ремоделирование сосудистой системы и миокарда, но способна обеспечивать регрессию гипертрофии и улучшать диастолическую функцию сердца, устраняя ригидность стенки миокарда у больных АГ.

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании IDNT (Irbesartan type 2 Diabetic Nephropathy Trial) с участием 1590 пациентов сравнивали эффективность применения АРА (ирбесартан) и АК (амлодипина) у пациентов с СД 2 типа (СД-2) и поражением почек. Эффекты препарата в дозе 300 мг/сут. сравнивали с действием амлодипина 10 мг/сут. и плацебо в течение в среднем 2,6 лет. Показано, что частота достижения конечных точек при применении ирбесартана в целом была на 20% ниже, чем в гр. плацебо, и на 23% ниже, чем в гр. амлодипина. При этом риск удвоения исходного уровня креатинина был ниже, чем в указанных группах на 33% и 37%, соответственно, а риск развития ТПН – на 23%. При этом нефропротективный эффект ирбесартана не зависел от уровня АД [71].

В другом двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании с применением ирбесартана IRMA-II (Irbesartan Microalbuminuria II trial) у 590 больных АГ и СД-2 было зарегистрировано значительное дозозависимое снижение частоты развития МАУ (конечной точки исследования), независимого ФР ССО: в гр. плацебо таких больных оказалось 14,9%, в гр. ирбесартана с дозой 150 мг/сут. – 9,7%, ирбесартана 300 мг/сут. – 5,2%. Снижение риска развития диабетической нефропатии проявлялось независимо от антигипертензивного эффекта препарата [72,73].

В двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном исследовании RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) изучали влияние лозартана на прогрессирование нефропатии у 1513 больных СД-2. В исследование включили больных с протеинурией (соотношение альбумин/креатинин в первой утренней порции мочи не < 300 мг/л) и уровнем креатинина в сыворотке крови 1,3–3,0 мг/дл. К терапии обычными АГП (за исключением ИАПФ и АРА) добавляли лозартан (50 мг/сут.) или плацебо. В случае если целевой уровень АД не был достигнут в течение 4 нед., дозу лозартана увеличивали до 100 мг/сут. При недостаточном антигипертензивном эффекте на 8-м мес. лечения к схеме подключали диуретики, АК, β-АБ или препараты центрального действия. Период наблюдения в среднем составил 3-4 года. Суточная экскреция альбумина с мочой снизилась с 115±85 мг до 66±55 мг (p=0,001), а уро-

вень гликозилированного гемоглобина – с $7,0 \pm 1,5\%$ до $6,6 \pm 1,26\%$ ($p=0,001$). Добавление лозартана к схеме АГТ снизило частоту достижения первичных конечных точек в целом на 16%. Риск удвоения уровня сывороточного креатинина снижался на 25% ($p=0,006$), вероятность развития ТПН – на 28% ($p=0,002$). В гр. лозартана степень редукции протеинурии составила 40% ($p<0,001$), в то время как в гр. контроля этот показатель не изменился. Отмечено, что за время наблюдения (в среднем 3,5 года) в гр. лозартана, в сравнении с плацебо, отмечалось независимое от антигипертензивного эффекта благоприятное действие препарата, выразившееся в снижении протеинурии на 35%, риска удвоения исходного уровня креатинина – на 25%, развития ТПН – на 28%. Снижение АД оказалось сопоставимым в обеих гр., что свидетельствует об отсутствии связи между нефропротективным и антигипертензивным эффектами лозартана [74,75].

В исследовании MARVAL (MicroAlbuminuria Reduction with Valsartan) принимали участие 332 пациента с СД-2 и МАУ с или без АГ: на фоне лечения валсартаном 80 мг/сут. уровень альбуминурии достиг нормы в конце периода наблюдения у 29,9% больных, тогда как на фоне терапии амлодипином 5 мг/сут. – у 14,5% (различия высоко достоверны, $p<0,001$) независимо от снижения АД. Таким образом, его можно применять для снижения протеинурии у пациентов с нормальным уровнем АД [76].

В исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation) приняли участие 15245 больных ГБ с высоким риском осложнений, из которых 7080 больных (46,4%) получали валсартан ($n=3263$) или амлодипин ($n=3817$) в монотерапии. В среднем период наблюдения составил 3,2 года. Уровни АД на фоне лечения в гр. больных достоверно не отличались; не было выявлено достоверных различий в частоте нежелательных ССС: МИ, ИМ, смерть [77].

В ряде исследований продемонстрировано, что при лечении мягкой и умеренной АГ эффективность валсартана сравнима с таковой эналаприла, лизиноприла и лозартана. В исследование Val-MARC (Valsartan – Managing BP Aggressively and Evaluating Reductions in hsCRP) вошли 1668 пациентов с АГ II ст, рандомизированно получавших либо валсартан (160 мг/сут.), либо валсартан и гидрохлортиазид (12,5 мг/сут.) в течение первых 2 нед. На протяжении сле-

дующих 4 нед. все пациенты принимали валсартан в увеличенной до 320 мг/сут. дозе. Наблюдение продолжалось еще 6 нед., во время которых был допустим прием гидрохлортиазида (12,5 мг/сут.) всеми участниками, для достижения целевых уровней АД. Комбинированная терапия привела к более выраженному снижению как систолического АД – -25 vs -18 мм рт.ст., так и диастолического АД – -14 vs -9 мм рт.ст., по сравнению с монотерапией валсартаном ($p<0,001$). При добавлении к валсартану гидрохлортиазида усиливается антигипертензивный эффект, что также имеет дозозависимый характер. При применении комбинации валсартана в дозе 80 мг/сут. и гидрохлортиазида в дозе 12,5 мг/сут. САД снижается на 16,5, а ДАД на 11,8 мм рт.ст. При комбинации валсартана в дозе 160 мг/сут. и гидрохлортиазида в дозе 25 мг/сут. САД снижается на 22,5, а ДАД на 15,3 мм рт.ст. [78].

Заключение

Существует строгая зависимость между уровнем АД и вероятностью развития фатальных и нефатальных ССС. ИАПФ показаны для лечения АГ. На основании проведенных клинических исследований предпочтительно рассматривать ИАПФ в качестве средств первой линии у больных с СН, систолической дисфункцией ЛЖ, СД, перенесенным ИМ или МИ, а также у пациентов группы высокого риска коронарной болезни сердца.

Несмотря на то, что активность РААС можно более или менее успешно контролировать с помощью ИАПФ, блокада АТ II на уровне рецепторов имеет ряд преимуществ по сравнению с ИАПФ – это блокада эффекта АТ II независимо от его происхождения, отсутствие “ускользания эффекта”, а также отсутствие влияния на деградацию брадикинина и простагландинов. Применение АРА II является наиболее современным, с точки зрения патофизиологических механизмов, и крайне просто и надежно, в плане ежедневного практического применения, в терапии не только АГ, но и метаболического синдрома, ХСН, ИБС, нефропатии и, в особенности, состояний, сочетающих эти заболевания. Для АРА характерны высокая эффективность, великолепная переносимость, органопротективные свойства, простота использования и отсутствие значимых взаимодействий с другими лекарствами, что незаменимо в повседневной клинической и амбулаторной практике.

Литература

1. Naylin Bissessor and Harvey White. Valsartan in the treatment of heart failure or left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(4): 425-30.
2. Ortlev JR, Vosberg HP, Reith S, et al. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system associated with expression of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a study of five polymorphic genes in a family with a disease causing mutation in the myosin binding protein C gene. *Heart* 2002; 87(3): 270-5.
3. Funatsu H, Yamashita H, Nakanishi Y, Hori S. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(3): 311-5.
4. Feman SS, Mericle RA, Reed GW, et al. Serum angiotensin converting enzyme in diabetic patients. *Am J Med Sci* 1993; 305: 280-4.
5. Wagner J, Danser AHJ, Derkx FHM, et al. Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA, and angiotensin

- converting enzyme mRNA expression in the human eye: evidence for an intraocular renin-angiotensin system. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 159-63.
6. Мареев В.Ю. Новые достижения в оптимизации лечения хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 1997; 12: 4-9.
 7. Barajas L. Anatomy of the juxtaglomerular apparatus. *Am J Physiol* 1979; 236 (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 5): F240-6.
 8. Taugner R, Bührle CP, Hackenthal E, et al. Morphology of the juxtaglomerular apparatus. *Contrib Nephrol* 1984; 43: 76-101.
 9. Kurtz A, Wagner Ch. Role of nitric oxide in the control of renin secretion. *Am J Physiol Renal Physiol* 1998; 275: F849-62.
 10. Barajas L. Cell-specific protein and gene expression in the juxtaglomerular apparatus. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24: 520-6.
 11. Hall JE. Historical perspective of the renin-angiotensin system. *Mol Biotechnol* 2003; 24: 27-39.
 12. Leyssac PP, Holstein-Rathlou NH, Skott O. Renal blood flow, early distal sodium, and plasma renin concentrations during osmotic diuresis. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2000; 279: R1268-76.
 13. Padmanabhan N, Padmanabhan S, Connell JM. Genetic basis of cardiovascular disease—the renin-angiotensin-aldosterone system as a paradigm. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1: 316-24.
 14. Hall JE, Brands MW, Shek EW. Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 633-9.
 15. Haber E. The role of renin in normal and pathological cardiovascular homeostasis. *Brenner & Rector's The Kidney*, 7th ed., Saunders, 2004. pp.2118-9.
 16. Kobori H, Nangaku M, Navar G, et al. The Intrarenal Renin-Angiotensin System: From Physiology to the Pathobiology of Hypertension and Kidney Disease. *Pharmacol Rev* 2007; 59(3): 251-87.
 17. Wai Han Yiu, Chi-Jiunn Pan, Robert A Ruef. The angiotensin system mediates renal fibrosis in glycogen storage disease type 1a nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73(6): 716-23.
 18. Hollenberg N, Fisher N, Price D. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 1998; 32: 387-92.
 19. Елисеева Ю.Е. Ангиотензин-превращающий фермент, его физиологическая роль *Вопр мед хим* 2001; 47(1) <http://medi.ru/pbmc/8810103.htm> УДК 577.152.34
 20. Li Q, Zhang J, Pfaffendorf M, van Zwieten PA. Comparative effects of angiotensin II and its degradation products angiotensin III and angiotensin IV in rat aorta. *Br J Pharmacol* 1995; 116: 2963-70.
 21. Paul M, Mehr AP, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006; 86: 747-803.
 22. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Imig JD, et al. Renal responses to AT1 receptor blockade. *Am J Hypertens* 2000; 13: 45S-54.
 23. Zhuo J, Moeller I, Jenkins T, et al. Mapping tissue angiotensin-converting enzyme and angiotensin AT1, AT2 and AT4 receptors. *J Hypertens* 1998; 16: 2027-37.
 24. Matsusaka T, Ichikawa I. Biological functions of angiotensin and its receptors. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 395-412.
 25. Williams GH. Converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 1988; 319: 1517-25.
 26. Kostis JB. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Emerging differences and new compounds. *Am J Hypertens* 1989; 2: 57-64.
 27. Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1411-20.
 28. Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001; 88(9A): 1-20.
 29. Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37(4): 1047-52.
 30. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med.* 2003; 115(1): 41-6.
 31. Brugs JJ, Ferrari R, Simoons ML. Angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in the treatment of cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7(4): 345-60.
 32. Horning B, Landmesser U, Kohler C, et al. Comparative effects of ace inhibition and angiotensin II type receptor antagonism on bioavailability of nitric oxide in patients with coronary heart disease: role of superoxide dismutase. *Circulation* 2001; 103: 799-805.
 33. Jackson EK. Renin and angiotensin. In: Hardman JG, Limbird LE, Editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. 10th Ed. New York; 2001: pp. 809-41.
 34. Forclaz A, Maillard M, Nussberger J, et al. Angiotensin II receptor blockade: is there truly a benefit of adding an ACE inhibitor? *Hypertension* 2003; 41: 31-6.
 35. Paul M, Mehr AP, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006; 86: 747-803.
 36. Морозова Т.Е., Варганова О.А., Михайлова Н.В. Возможности коррекции коронарного и миокардиального резервов у больных ишемической болезнью сердца ингибитором ангиотензин-превращающего фермента периндоприлом. *Кардиология* 2008; 48(8): 9-15.
 37. Klotz S, Danser AH, Foronjy RF, et al. The impact of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on the extracellular collagen matrix during left ventricular assist device support in patients with end-stage heart failure. *JACC* 2007; 49(11): 1175-7.
 38. Galderisi M, de Divitiis O. Risk factor-induced cardiovascular remodeling and the effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 51(6): 523-31.
 39. Weir MR. Effects of renin-angiotensin system inhibition on end-organ protection: can we do better? *Clin Ther* 2007; 29(9): 1803-24.
 40. Peng H, Carretero, O Vuljaj N, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A New Mechanism of Action. *Circulation* 2005; 112(16): 2436-45.
 41. Deblois D, Tea BS, Beaudry D, Hamet P. Regulation of therapeutic apoptosis: a potential target in controlling hypertensive organ damage. *Can J Physiol Pharmacol* 2005; 83(1): 29-41.
 42. Matsuda H, Hayashi K, Wakino S, et al. Role of endothelium-derived hyperpolarizing factor in ACE inhibitor-induced renal vasodilation in vivo. *Hypertension* 2004; 43(3): 603-9. Epub 2004 Feb 9.
 43. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-47.
 44. Jacoby DS, Rader DJ. Renin-angiotensin system and atherothrombotic disease: from genes to treatment. *Arch Intern Med* 2003;163(10): 1155-64.
 45. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368 (9535): 581-8.
 46. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.

47. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
48. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410-9.
49. Maschio G, Alberti D, Locatelli F, et al. The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (AIPRI) Study Group. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and kidney protection: the AIPRI trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33 Suppl 1: S16-20.
50. EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin dependent diabetes and normalalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787-92.
51. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998; 351(9095): 28-31.
52. Agardh CD, Garcia-Puig J, Charbonnei B, et al. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 185-92.
53. Lewis EJ, Hunsicker L, Bain R, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
54. Diercks GF, Janssen WM, van Boven AJ. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial of prevention of cardiovascular and renal disease with fosinopril and pravastatin in nonhypertensive, nonhypercholesterolemic subjects with microalbuminuria (the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial [PREVEND IT]). *Am J Cardiol* 2000; 86(6): 635-8.
55. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359-64.
56. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up. *Lancet* 1998; 352: 1252-6.
57. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. HOPE Investigators. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002; 324: 699-702.
58. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. for the Second Joint Task Force of European and other Societies-ton Coronary Prevention: European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Society of Hypertension, International Society of Behavioural Medicine, European Society of General Practice/Family Medicine, European Network. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
59. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
60. Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
61. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348(7): 583-92.
62. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
63. Rossing P, Parvingan H-H, de Zeeuw D. Renoprotection by blocking the RAAS in diabetic nephropathy—fact or fiction? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006; 21(9): 2354-7.
64. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Блокаторы АТ-ангиотензиновых рецепторов. Москва 2001.
65. Карпов Ю.А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: обоснование нового направления терапии в современной кардиологии. *PMЖ* 2000; 5. http://www.rmj.ru/articles_1568.htm
66. De Gasparo M, Levens N. Does blockade of angiotensin II receptors offer clinical benefits over inhibition of angiotensin-converting enzyme? *Pharmacol Toxicol* 1998; 82: 257-71.
67. Barone FC, Coatney RW, Chandra S, et al. Eprosartan reduces cardiac hypertrophy, protects heart and kidney, and prevents early mortality in severely hypertensive stroke-prone rats. *Cardiovasc Res* 2001; 50(3): 525-37.
68. Kjeldsen SE, Lyle PA, Kizer JR, et al. Fixed combination of losartan and hydrochlorothiazide and reduction of risk of stroke. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(3): 299-305.
69. Hoiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004; 66(4): 1714-5.
70. 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.
71. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(10): 3027-37.
72. Persson F, Rossing P, Hovind P, et al. Irbesartan treatment reduces biomarkers of inflammatory activity in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: an IRMA 2 substudy. *Diabetes* 2006; 55(12): 3550-5.
73. Lozano JV, Llisterri JL, Aznar J, et al. Losartan reduces microalbuminuria in hypertensive microalbuminuric type 2 diabetics. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 1): 85-9.
74. Remuzzi G, Ruggenti P, Perna A, et al; RENAAL Study Group. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of the RENAAL trial results. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(12): 3117-25.
75. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(5): 1540-6.
76. Viberti G, Wheeldon NM. MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672-8.
77. 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 randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31.
78. Ridker PM, Danielson E, Rifai N, Glynn RJ. Valsartan, Blood Pressure Reduction, and C-Reactive Protein Primary Report of the Val-MARC Trial. *Hypertension* 2006; 48: 73-9.

Поступила 08/12-2009

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Всероссийское научное общество кардиологов
Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

5-7 октября 2010г, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас, принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 5-7 октября 2010г в г. Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро “Ленинский проспект”.

Тематика конгресса

- Диспансеризация кардиологических больных
- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Совершенствование организации кардиологической службы

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на www.scardio.ru за 1,5-2 месяца до начала Конгресса.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса.

Регистрационный взнос (не включает стоимость опубликования тезисов) должен быть перечислен на счет ВНОК до 1 июня 2010г – 1600 руб., с 1 июня до 1 сентября 2010г – 2000 руб, с 1 сентября 2010г –

2400 руб (соответственно, 55 у.е., 65 у.е., 80 у.е. по курсу ЦБ РФ на день оплаты).

Публикация тезисов (одна работа) – 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты организационного взноса и за публикацию тезисов освобождаются члены правления ВНОК, председатели всех научных симпозиумов и участники конкурса “Молодых ученых”.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Зарегистрироваться можно по адресу registrasiya@gnicpm.ru

Банковские реквизиты: Получатель платежа: Общественная организация “Всероссийское научное общество кардиологов” (ОО “ВНОК”)

Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ “МК Банк” г.Москвы

БИК 044585428, к/с 30101810900000000428
Банка России, ИНН 7720029912, КПП 772001001

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: оргвзнос за участие Иванова И.И. в конгрессе кардиологов 2010; взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов 2010.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 апреля 2010г. Убедительная просьба – заблаговременно подавайте Ваши тезисы.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times – 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься

таться факсимильно, без повторного набора и не подлежат редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на литературные источники. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются **только в электронном виде** в формате Word на электронный адрес: tesisi@gnicpm.ru, либо по почте в конверте на цифровом носителе (дискета 3,5” или СД диск) в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке “Тема” обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: **ТезисыИвановИАМосква1, ТезисыИвановИАМосква2**)

Тезисы отправлять по адресу: **101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ “ГНИЦ ПМ” Росмедтехнологий, Оргкомитет Конгресса кардиологов.**

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ
ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку
не ставить)

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.

ФГУ “ГНИЦ ПМ Росмедтехнологии”, Москва
(точку не ставить)

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов можете обратиться к Загребельному Александру

Васильевичу. Тел.: 8 916 608 38 39, e-mail: Azagrebely@gnicpm.ru

Конкурс молодых ученых

• К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет.

• Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу.

• Для проведения предварительной экспертизы в Оргкомитет необходимо направить до 12 апреля 2010 г, с пометкой “На конкурс” в 2-х экземплярах следующие документы:

• конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии),

• тезисы конкурсной работы (для включения в Сборник тезисов докладов),

• сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта),

• направление от учреждения,

• рекомендация научного руководителя

Работа допускается к финалу конкурса по итогам предварительной независимой экспертизы.

Результаты экспертизы будут размещены на сайте <http://www.scardio.ru> после **20 июля 2010г.**

Процедура финала конкурса включает устный доклад (время выступления 15 минут).

Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

По вопросам конкурса молодых ученых можете обратиться к Карповой Алле Владимировне.

Тел: (495) 621 8882 раб тел, e-mail: AKarpova@gnicpm.ru

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

– Сателлитные симпозиумы;

– Доклады в рамках научной программы;

– Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

E-mail для заявки на участие в научной программе: programa@gnicpm.ru

E-mail для заявки на участие в выставке: vistavka@gnicpm.ru

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Конгресса гостиницах “Спутник”, “Салют” и др. По всем вопросам, связанным с бронированием мест и проживанием, необходимо обращаться к **Полянской Юлии, тел.: (495) 730-61-18, факс: (495) 956-89-34, e-mail: J.Polyanskaya@intourist.ru**

Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.

Адрес Оргкомитета:
101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10,
каб 261 (ФГУ “ГНИЦ ПМ Росмедтехнологии”)
Оргкомитет конгресса кардиологов
Ответственный секретарь – д.м.н. Мамедов
Мехман Ниязиевич

Тел/факс (495) 624-45-93
Тел (495) 627-03-95
E-mail: mmamedov@gnicpm.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА
Российского национального конгресса кардиологов
Москва, 5-7 октября 2010 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

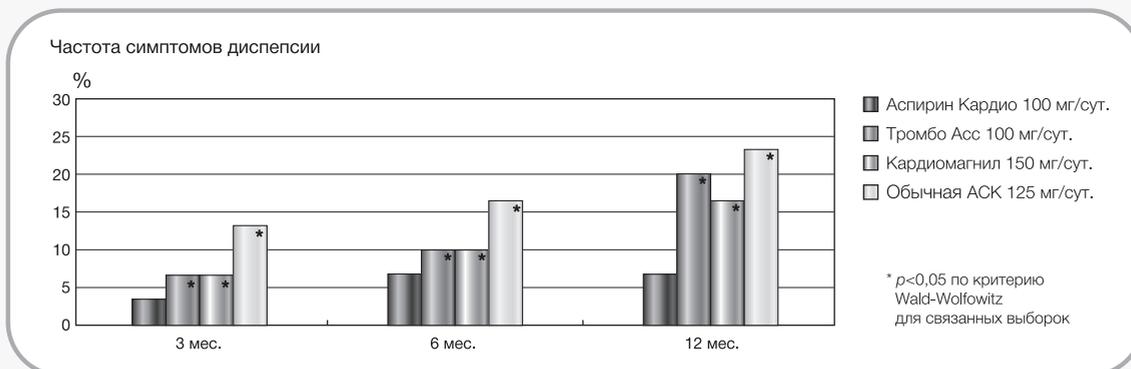
Фамилия _____ Имя _____
Отчество _____ Должность _____
Ученая степень _____ Ученое звание _____
Место работы _____
Служебный адрес с индексом _____ Домашний адрес с индексом _____
Телефон: _____ служебный с кодом города _____
_____ домашний с кодом города _____
Факс с кодом города _____ E-mail _____
Оплата регистрационного взноса: Дата _____, № квитанции _____
Просьба поставить в соответствующих квадратах:
Нуждается ли Вы в гостинице: да нет
Тип номера: одноместный одно место в двухместном номере
Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до **1 сентября 2010г** на электронный адрес: registrasiya@gnicpm.ru, или по факсу (495) 624-45-93

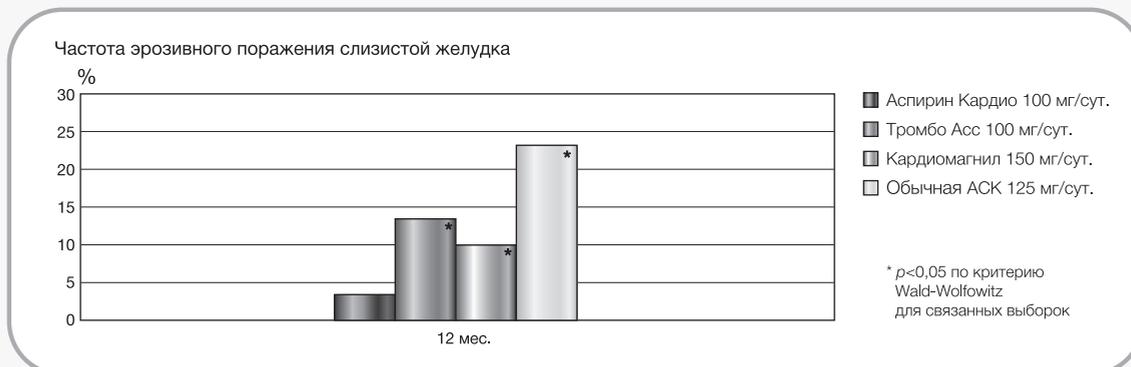
По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к Капустиной Анне Владимировне.
Тел: (495) 627 0 360 раб тел, e-mail: Akapustina@gnicpm.ru

Аспирин Кардио® снижает риск симптомов диспепсии и развития НПВС-гастропатии у пациентов, перенесших инфаркт миокарда¹

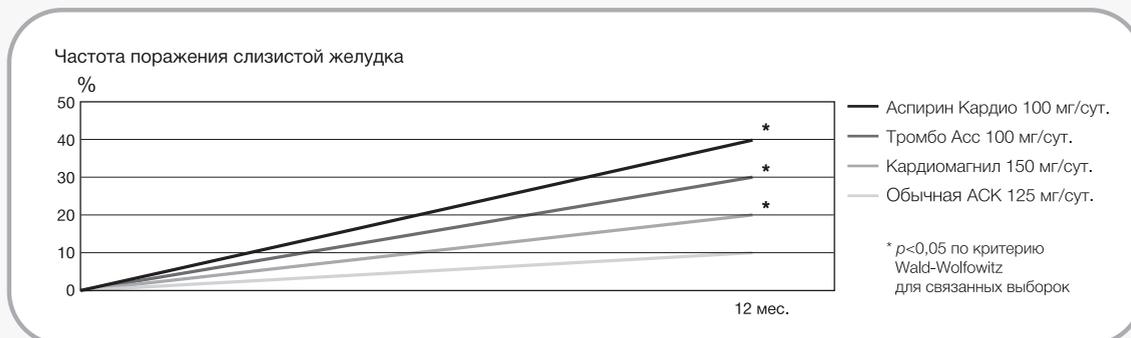
На фоне приема Аспирина Кардио® частота симптомов диспепсии значительно ниже



Аспирин Кардио® снижает риск развития эрозивного поражения слизистой оболочки желудка



Аспирин Кардио® — наиболее безопасный выбор для пациентов с высоким риском НПВС-гастропатий



¹ Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю. и др., Антиагрегантная терапия больных ишемической болезнью сердца, Справочник поликлинического врача, №9, 2009.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma