ISSN 1728-8800

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Всероссийское Научное Общество Кардиологов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION, V.9, N 8`2010

Основан в 2002 г.

Том 9 8’2010

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

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

Зарубежная подписка.
Каталог Роспечать: 20849, 20435
“MK-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

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
М.Г. Глезер (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. Довгалевский (Саратов)
В.С. Задионченко (Москва)
Ж.Д. Кобалава (Москва)
В.В. Кухарчук (Москва)
В.И. Маколкин (Москва)
А.И. Мартынов (Москва)
С.Ю. Марцевич (Москва)
С.В. Недогода (Волгоград)
В.И. Подзолков (Москва)
Г.И. Симонова (Новосибирск)
И.Е. Чазова (Москва)
С.А. Шальнова (Москва)
Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)
Т.А. Батыралиев (Газиантеп, Турция)
В.Л. Габинский (Атланта, США)

Ответственный за перевод
О.В. Вихирева (Москва)

Редактор
Н.В. Киселева (Москва)

Корректор
Л.Л. Чекрыгина (Москва)

Компьютерная верстка
В.Ю. Андреева (Москва)

Содержание

Оригинальные статьи

Острый коронарный синдром и инфаркт миокарда

Попонина Т.М., Попонина Ю.С.
Современные возможности профилактики тромботических осложнений у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в реальной клинической практике (часть I) — 4

Барбараш О.Л., Васильева О.А., Тавлуева Е.В., Зыков М.В., Моисеенков Г.В., Барбараш Л.С.
Гендерные особенности применения реперфузионной терапии у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST — 12

Метаболический синдром

Хурс Е.М., Дмитриев А.Н., Поддубная А.В., Футерман Е.М.
Вклад отдельных составляющих метаболического синдрома в процесс ремоделирования сердца у женщин — 17

Кровякова Т.В., Лебедев П.А.
Постпрандиальная гиперлипидемия как фактор коронарного атеросклероза у больных с метаболическим синдромом, возможность коррекции розувастатином — 23

Лечение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Инжутова А.И.
Миокардиальные цитопротекторы оказывают антиапоптотический эффект на эндотелиоциты сосудистой стенки — 29

Эпидемиология и профилактика

Долгалёв И.В., Образцов В.В., Цимбалюк И.В., Серякова В.А., Заподовников А.К., Троценко Б.А., Карпов Р.С.
Взаимозависимость массы тела супругов (по результатам 15-летнего проспективного исследования) — 33

Клинические исследования

Барриос В. и соавт.
Переносимость высоких доз лерканидипина в сравнении с высокими дозами других дигидропиридинов в условиях повседневной клинической практики: исследование TOLERANCE — 38

Штумпе К.О. и соавт.
Динамика толщины комплекса интима-медия и объема бляшки сонных артерий на фоне двухлетней терапии антагонистом ангиотензиновых рецепторов. Исследование MORE (Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation) — 46

Мнение по проблеме

Леонова М.В.
Клиническая фармакология комбинации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция: преимущества комбинации периндоприла аргинина и амлодипина — 55

Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Метельская В.А.
Роль оксида азота в формировании эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете — 63

Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В.
Пролапс митрального клапана: “много шума из ничего” или реальная и нерешенная проблема? — 69

Content

Original articles

Acute coronary syndrome and myocardial infarction

Poponina T.M., Poponina Yu.S.
Modern potential of thrombotic complication prevention among patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation in real clinical practice (Part I) — 4

Barbarash O.L., Vasilyeva O.A., Tavlueva E.V., Zykov M.V., Moiseenkov G.V., Barbarash L.S.
Gender-related features of reperfusion therapy in patients with ST segment elevation myocardial infarction — 12

Metabolic Syndrome

Khurs E.M., Dmitriev A.N., Poddubnaya A.V., Futerman E.M.
Role of the individual metabolic syndrome components and heart remodelling progression in women — 17

Krovyakova T.V., Lebedev P.A.
Postprandial hyperlipidemia as a coronary atherosclerosis factor in patients with metabolic syndrome; corrective potential of rosuvastatin therapy — 23

Management of cardiovascular patients

Inzhutova A.I.
Myocardial cytoprotectors demonstrate anti-apoptotic effect on vascular endotheliocytes — 29

Epidemiology and Prevention

Dolgalev I.V., Obraztsov V.V., Tsimbalyuk I.V., Seryakova V.A., Zapodovnikov A.K., Trotsenko B.A., Karpov R.S.
Correlation of spouses’ body weight (results of a 15-year prospective study) — 33

Clinical trials

Barrios V., et.al.
Tolerability of high doses of lercanidipine versus high doses of other dihydropyridines in daily clinical practice: the TOLERANCE Study — 38

Stumpe Kl. O., et.al.
Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study — 46

Clinical opinion

Leonova M.V.
Clinical pharmacology of the combination of ACE inhibitors and calcium antagonists: benefits of the perindopril arginine and amlodipine combination — 55

Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Metelskaya V.A.
Nitric oxide role and endothelial dysfunction development in diabetes mellitus — 63

Zemtsovsky E.V., Malev E.G., Reeva S.V.
Mitral valve prolapse: «Much Ado About Nothing», or a real unsolved problem? — 69

Самадов Ш.Х., Кокшенева И.В.
Механизмы повреждения миокарда при операциях коронарного шунтирования
75

Самородская И.В.
Оценка потребности населения в дорогостоящих вмешательствах: существуют ли надежные критерии?
81

Обзоры

Назарова К.А., Хилькевич О.В., Киякбаев Г.К., Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С.
Факторы периоперационного сердечно-сосудистого риска и пути его снижения у больных ишемической болезнью сердца при чрескожных коронарных вмешательствах
86

Кахраманова С.М., Бахшалиев А.Б., Насруллаев Н.С.
Вариабельность сердечного ритма при гипертонической болезни
96

Информация

Информационное письмо
Во Всероссийском научном обществе кардиологов создана Рабочая группа молодых кардиологов
102

Информационное письмо
Российский национальный конгресс кардиологов 11-13 октября 2011г, г. Москва
103

Информационное письмо
Конгресс кардиологов Кавказа с международным участием
14-15 сентября 2011г, г. Нальчик
106

Перечень материалов, опубликованных в журнале “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” в 2010 году
109

Samadov Sh.Kh., Koksheneva I.V.
Myocardial damage mechanisms in coronary artery bypass surgery (literature review)
75

Samorodskaya I.V.
Assessment of the population demand for high-cost medical interventions: are there any reliable criteria?
81

Reviews

Nazarova K.A., Khilkevich O.V., Kiyakbaev G.K., Kobalava Zh.D., Moiseev V.S.
Periinterventional cardiovascular risk and the methods for its reduction in coronary heart disease patients undergoing percutaneous coronary intervention
86

Kakhramanova S.M., Bakhshaliev A.B., Nasrullaev N.S.
Heart rate variability in arterial hypertension
96

Information

Information Letter
The Society of Cardiology of the Russian Federation announces the creation of the Young Cardiologists’ Section
102

Information Letter
Russian National Cardiology Congress, October 11-13th 2011, Moscow
103

Information Letter
Caucasus Cardiologists’ Congress with international participation
September 14-15th 2011, Nalchik
106

Articles published in “Cardiovascular therapy and prevention” 2010
109

Современные возможности профилактики тромботических осложнений у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в реальной клинической практике (часть I)

Т.М. Попонина[1]*, Ю.С. Попонина[2]

[1]ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава; [2]Учреждение РАМН НИИ кардиологии СО РАМН. Томск, Россия

Modern potential of thrombotic complication prevention among patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation in real clinical practice (Part I)

T.M. Poponina[1]*, Yu.S. Poponina[2]

[1]Siberian State Medical University; [2]Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Tomsk, Russia

Цель. Оценить в сравнительном аспекте лечебно-диагностические мероприятия и частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО) за время госпитализации, а также за годовой и пятилетний периоды наблюдения у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST), госпитализированных в порядке неотложной помощи в терапевтическое отделение многопрофильного стационара и в специализированное кардиологическое отделение, с целью оптимизации оказания медицинской помощи (МП).
Материал и методы. Исследование ретроспективное, историческое, когортное, путем сплошной выборки историй болезни согласно протоколу. Проанализированы 350 историй болезни больных с ОКСбпST, которые поступили в порядке скорой МП в отделение неотложной кардиологии, и 370 историй болезни больных с ОКСбпST, госпитализированных в терапевтическое отделение городской больницы.
Результаты. В терапевтическом отделении, в отличие от кардиологического, пациентам ОКСбпST был выполнен недостаточный объем обследования и лечения, что обусловлено ограниченными возможностями стационара. Это не позволило правильно оценить степень риска и эффективность лечения на госпитальном и амбулаторном этапах, вследствие чего в данном отделении отмечали более высокую частоту неблагоприятных исходов на всех этапах наблюдения. Оригинальный клопидогрел был назначен лишь 6% больных кардиологического отделения, в терапевтическом отделении клопидогрел не был назначен ни одному из пациентов. В связи с отсутствием статистически значимых различий по влиянию на твердые конечные точки между оригинальным клопидогрелом и его генериком (Зилт, KPKA, Словения), целесообразно рекомендовать назначение Зилта больным, перенесшим ОКС.
Заключение. Необходимо создать условия для перевода больных ОКСбпST высокого риска в специализированные кардиологические стационары, оснащенные службами по инвазивной диагностике и лечению с целью проведения им чрескожных коронарных вмешательств. Высокая эффективность и безопасность, доступная стоимость генерика, несомненно, обеспечат лучшую приверженность лечению большего количества пациентов, перенесших ОКС, а также операции реваскуляризации.

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, клопидогрел, Зилт.

Aim. To compare therapeutic and diagnostic measures, as well as the incidence of cardiovascular events (CVE), during hospitalization, one-year and five-year follow-up period among the patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation (non-STE ACS), who were urgently hospitalized to a therapy department of a large multi-field hospital, or to a specialised cardiology department. This comparison was aimed at identifying the

©Коллектив авторов, 2010
e-mail: posv@mail.tomsknet.ru
моб. тел.: 8 906 948 06 47

[[1]Попонина Т.М. (*контактное лицо) - профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС, [2]Попонина Ю.С. - врач кардиологического отделения №1].

methods for further medical service optimization.
Material and methods. This retrospective, historical cohort study included 350 consecutive medical histories of non-STE ACS patients, urgently hospitalized to the urgent cardiology department (Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences), and 370 medical histories of the patients hospitalized to the therapy department (City Hospital No. 1).
Results. In the therapy department, non-STE ACS patients received fewer diagnostic and therapeutic procedures than in the cardiology department, due to limited resources. The risk levels at in- and out-patient treatment stages were not assessed adequately, which resulted in a higher incidence of adverse outcomes throughout the follow-up period. Original clopidogrel was administered to 6 % and 0 % of the cardiology and therapy department patients, respectively. Since there is no statistically significant difference in hard outcomes between original and generic clopidogrel (Zyllt), the latter could be recommended to ACS patients.
Conclusion. Non-STE ACS patients with high risk should be referred to specialised cardiology hospitals, where invasive diagnostic and treatment (percutaneous coronary intervention) could be performed. High effectiveness and good safety profile should improve Zyllt treatment compliance in most patients after ACS and/or revascularization.

Key words: Acute coronary syndrome without ST segment elevation, clopidogrel, Zyllt.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной преждевременной смертности как в Европе [8,17], так и в России [5,6]. Согласно регистрам острых коронарных синдромов (ОКС) в последние годы увеличилась частота ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) в сравнении с ОКС с подъемом сегмента ST [10,12,13]. В Рекомендациях ВНОК [5] неоднократно подчеркивается, что диагностика и стратегия лечения больных в целом определяются, исходя из возможностей лечебного учреждения. Существует проблема возможности применения этих рекомендаций в условиях реальной практики российского здравоохранения, основной особенностью которой является то, что большую часть пациентов с ОКСбпST госпитализируют в терапевтические отделения многопрофильных стационаров [6]. Профилактика тромботических осложнений у больных с ОКСбпST невозможна без проведения обследования и лечения в полном объеме в соответствии с Национальными рекомендациями [5]. Был выполнен сравнительный анализ диагностических и лечебных мероприятий, а также эффективности лечения по частоте неблагоприятных коронарных событий (НКС) на этапе госпитализации, через 1 год и через 5 лет наблюдения у больных с ОКСбпST, госпитализированных в терапевтическое (ТО) или специализированное кардиологическое отделение (КО). Подобные отечественные исследования по сравнительному анализу были проведены лишь в отношении «инвазивных» и «неинвазивных» кардиологических стационаров [6].

Цель работы – оценить в сравнительном аспекте лечебно-диагностические мероприятия и частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) за время госпитализации, а также за годовой и пятилетний периоды наблюдения у больных с ОКСбпST, госпитализированных в порядке скорой медицинской помощи (СМП) в ТО многопрофильного стационара и в специализированное КО в плане оптимизации оказания медицинской помощи указанной категории больных.

Материал и методы

Исследование было ретроспективным, историческим, когортным, путем сплошной выборки историй болезни согласно протоколу. Анализу подверглись 350 историй болезни больных с ОКСбпST, которые поступили в порядке СМП в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии СО РАМН, и 370 историй болезни больных с ОКСбпST, госпитализированных в ТО ММЛПУ «Городская больница №1». Сведения о конечных точках через 1 год, 5 лет с момента начала наблюдения были взяты из амбулаторных карт и выписных справок пациентов. Данные по отдаленной летальности были предоставлены областным Управлением статистики Администрации Томской области и ЗАГСА.

Клиническая характеристика больных с ОКСбпST в исследуемых группах (гр.) представлена в таблице 1. При анализе историй болезней у всех пациентов учитывались демографические показатели – пол, возраст; анамнестические данные – стаж ишемической болезни сердца (ИБС), наличие в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ); факторы риска (ФР) ИБС: артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), отягощенная наследственность, гиперхолестеринемия (ГХС) – общий холестерин (ОХС) < 4,5 ммоль/л, курение. Анализировали диагнозы при поступлении и при выписке; сроки госпитализации; особенности лечения; наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН), нарушений ритма сердца (НРС), операций реваскуляризации, ЭКГ-критериев нестабильности коронарного кровотока; показатели периферической крови; биохимические параметры; маркеры некроза миокарда; показатели плазменного гемостаза; данные инструментальных методов обследования.

Была изучена частота следующих конечных точек: рецидивов стенокардии (РС); смерти; Q-ИМ; реваскуляризации посредством чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или операции коронарного шунтирования (КШ) на госпитальном этапе, а также через 1 год и 5 лет наблюдения. Комбинированная конечная точка включала сочетание любых из выше перечисленных состояний. Рецидив стенокардии определяли как возобновление болей в грудной клетке, потребовавшее назна-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ОКСбпST кардиологического и терапевтического отделений ($X \pm m$, p)

Критерии	Больные КО, n=350	Больные ТО, n=370	p
Возраст, годы	61,8±1,7	71,2±2,3	0,1163
Пол: м/ж, n (%)	288 (82)/62 (18)	264 (71)/106 (29)	0,866/0,864
Длительность ИБС, годы	4,2±0,5	5,6±0,8	0,0847
ИМ в анамнезе, n (%)	109 (31)	181 (49)	0,0638
ХСН, n (%)	109 (34)	241 (65)	0,0524
ФК ХСН (по NYHA)	2,3	2	0,9712
НС при поступлении, n (%)	182 (52)	315 (85)	0,0485
ИМ БПST, n (%)	168 (48)	55 (15)	0,0436
АГ, n (%)	308 (88)	329 (89)	0,8901
СД, n (%)	53 (15)	52 (14)	0,9762
Отягощенная наследственность, n (%)	224 (64)	248 (67)	0,8542
ГХС, n (%)	256 (73)	204 (55)	0,0648
Курение, n (%)	193 (55)	281 (76)	0,0561
ЧКВ, КШ в анамнезе, n (%)	193 (55)	3 (0,8)	0,00561
Время от начала приступа до поступления < 48 часов, n (%)	350 (100)	52 (14)	
Прогрессирующая стенокардия в предшествующие 7 сут., n (%)	0	289 (78)	
Прогрессирующая стенокардия в предшествующие 28-30 сут., n (%)	0	29(8)	
Койко/день	20	16	

Таблица 2

Сопоставление по клинической характеристике больных ОКСбпST кардиологического, терапевтического отделений с данными регистров ОКС

Критерии	КО (собств. данные)	ТО (собств. данные)	Росс. регистр I	Росс. регистр II	РЕКОРД	GRACE	3 Европ. регистр
Набор больных, г.г.	2002-2007	2002-2007	2000-2001	2003	2007-2008	1999-2000	2006-2008
Число больных, n	350	370	1394	609	796	7290	6416
Возраст, годы	61,8	71,2	64,4	62,7	69	66	69
Мужчины, %	82	71	56	60	60	63	68
Длительность набл., сут.	20	16	16	17	12,4	5,5	6
ХСН, %	34	65	21	26	32	12	10
АГ, %	88	89	81	83	85	67	69
СД, %	15	14	14	18	18	24	30
МИ в анамнезе, %	9	11	11	9	11	6	7

чения внутривенной (в/в) инфузии нитратов или возобновления введения гепарина. Смерть определяли как смерть от коронарной причины. Q-ИМ – появление новых зубцов Q на стандартной ЭКГ или в дополнительных отведениях, или повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК), МВ-КФК в > 2 раза выше нормы. Любая реваскуляризация за 5-летний период наблюдения рассматривалась как конечная точка.

Клиническое течение ОКС оценивали по данным общепринятых физикального, рентгенологического, электро- (ЭКГ), эхокардиографического (ЭхоКГ) и лабораторных методов обследования.

При анализе лечения было выявлено, что клопидогрел не был назначен ни одному из пациентов с ОКСбпST, лечившихся в ТО, т.к. препарат не был закуплен из-за его высокой стоимости. Поэтому было проведено по инициативе авторов пилотное исследование по сравнению терапевтической эффективности и безопасности оригинального клопидогрела и его генерика Зилта (КРКА, Словения) у больных с ОКСбпST [3]. В рандомизированное, проспективное, сравнительное исследование были включены 160 больных с ОКСбпST. Всем больным проводилось в/в болюсное введение 5000 ЕД нефракционированного гепарина (НФГ) с последующей в/в инфузией гепарина в течение 2-8 сут. под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Пациенты всех лечебных гр. получали комбинированный препарат – ацетилсалициловая кислота (АСК)+магния гидроксид в дозе 300 мг при поступлении, а затем по 75 мг/сут. Больные были рандомизированы на 2 лечебные гр. методом случайной выборки (“метод конвертов”): больные I гр. получали дополнительно к комбинированному препарату (АСК+магния гидроксид) оригинальный клопидогрел, больные II гр. – Зилт. Оба препарата клопидогрела были назначены в нагрузочной дозе 300 мг с последующим долговременным приемом 75 мг/сут. Была проанализирована частота конечных точек (см. выше): РС; смерти; Q-ИМ; реваскуляризации посредством ЧКВ или КШ на 8, 15, 30 и 150 сут. наблюдения. Вторичным критерием оценки являлась безопасность лечения. Основными при-

Таблица 3

Сопоставление НКС на госпитальном этапе у больных ОКСбпST кардиологического, терапевтического отделений с данными регистров ОКС

Критерии	КО (собств. данные)	ТО (собств. данные)	Росс. регистр I	Росс. регистр II	РЕКОРД	GRACE	3 Европ. регистр
Смерть, %	4,0	9,0	3,8	0,5	2,7	4,2	2,8
Q-ИМ, %	5.0	10,0	16,5	9,7	10,4	1,7	8

Таблица 4

Сопоставление степени обследования больных ОКСбпST (%)

Критерии	КО (собств. данные)	ТО (собств. данные)	Росс. регистр I	Росс. регистр II	РЕКОРД	GRACE	3 Европ. регистр
ЭКГ	100	100	100	100	100	100	100
КФК	99,7	31,9	53,9	61,1	34,6	1,7	8
МВ КФК	99,7	0	21,1	28,2	34,6		
Тропонин Т	76,3	0	3	12,1	27		
АЧТВ	100	25,1					
КВГ	54,5	0	1,8	5,5	24	45,3	63
ЭхоКГ	100	30	65,5	73,7			
ВЭМ	96	10	13,9	18,3			
ХМ ЭКГ	52,6	10					
ЧКВ	6	0	0,6	1,8	11,4	28,2	37,7

знаками этого критерия были большое и малое кровотечения, тромбоцитопения (тромбоцитов < 100×109/л), аллергические реакции. Кровотечение классифицировали как большое, если оно приводило к падению гемоглобина (Hb) ≥40 г/л, требовало гемотрансфузии, являлось интракраниальным, или кровотечением, повлекшим смерть, или прекращение исследуемого лечения. Малые кровотечения определяли, как гематомы с диаметром > 5 см.

При статистической обработке использовали программу «SAS 8». Для проверки на нормальность применяли критерий Вилсона. Поскольку изучаемые выборки не подчинялись нормальному закону распределения и были независимыми, для определения достоверности различий использовали непараметрический критерий Крускала-Уоллиса. Для сравнения нескольких гр. с одной контрольной гр. применяли критерий Даннета. Статистически значимым считался уровень $p<0,05$. Данные представлены в виде «среднее ± ошибка среднего».

Результаты и обсуждение

Гр. больных с ОКСбпST в ТО и КО по основным клинико-демографическим показателям, наличию ФР ИБС были сопоставимы между собой (таблица 1) и с таковыми в отечественных и национальных регистрах (таблица 2). В ТО чаще госпитализировали пациентов более пожилого возраста и с сопутствующей ХСН, но различия были статистически незначимыми. В КО были госпитализированы статистически достоверно чаще пациенты с диагнозом при поступлении ИМбпST, имевших в анамнезе операции реваскуляризации, что позволило предположить, что больные в КО имели более неблагоприятный прогноз (таблица 1).

Выбор рациональной стратегии лечения определяется правильной оценкой риска развития НКС. Полнота обследования больных с ОКСбпST при поступлении и за время госпитализации в КО и ТО различалась в зависимости от отдельных показателей, методов и возможностей стационаров в плане их оснащенности (таблица 4). В соответствии с рекомендациями ВНОК [5] в процессе лечения гепаринами должен проводиться лабораторный мониторинг АЧТВ, а также ежедневный контроль Hb, гематокрита (Ht), количества тромбоцитов. Если в КО большинству больных определялись тромбоциты и Ht – 96% и 86%, соответственно, то в ТО эти показатели определялись у 15% и 17% пациентов, соответственно. Лабораторный мониторинг АЧТВ был проведен у всех пациентов, леченных НФГ в КО. Контроль гепаринотерапии в ТО был проведен лишь у 25,1% больных (таблица 4), причем АЧТВ было определено однократно за период гепаринотерапии, что свидетельствовало, таким образом, об отсутствии лабораторного мониторинга гепаринотерапии. В ТО больным не были определены сердечные тропонины (сТр), МВ КФК; у 31,9% больных через 1-2 сут. после поступления была оценена только общая КФК! Практически всем больным (94,1% и 95,9%) были определены трансаминазы, которые, ввиду их крайней неспецифичности, давно потеряли диагностическую ценность как маркеры некроза миокарда, в то время как в КО всем больным были определены МВ КФК в сочетании с общей КФК и большинству пациентов (76,3%) – Тр (Тр Т, Тр I). Такое обследование на маркеры некроза миокарда по объему значительно превышает данные, указанные в Российских регистрах (таблица 4). Вероятно, более точная оценка степени коронарного риска, позволяющая корректировать тактику лечения, способствовала значительному снижению частоты комбинации исходов (32%), госпитальной летальности (4%), частоты развития Q-ИМ (5%) и РС (17%) среди больных с ОКСбпST в

КО (рисунок 1). Высокие летальность (9%), частота Q-ИМ (10%) среди больных ТО (таблица 3) по сравнению с данными КО и регистра GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events Project) могут быть связаны с недостаточной оценкой степени риска, которую определяли практически только на основании жалоб, анамнеза и регистрации ЭКГ. Согласно рекомендациям ВНОК [5] пациентам высокого риска необходимо проводить коронаровентрикулографию (КВГ) для определения дальнейшей тактики лечения. Многопрофильный стационар, в котором наблюдаемая гр. больных с ОКСбпST лечилась в ТО, не имел ангиографических и кардиохирургических отделений, в связи с чем больные высокого риска были недообследованы, и им, соответственно, не могли быть выполнены инвазивные обследования и лечение (таблица 4). Большинство специализированных КО в г. Томске находятся в таком же положении в отношении инвазивной стратегии диагностики и лечения. КО, где лечилась вторая исследуемая гр. больных с ОКСбпST, находилось на базе НИИ кардиологии СО РАМН с функционирующими ангиографической и кардиохирургической службами, поэтому КВГ была проведена всем пациентам (54,5%) высокого коронарного риска (таблица 4). Тем не менее, ЧКВ выполнено только в 6% случаев. Но если учесть, что этому проценту соответствует 21 больной КО, а в ТО на госпитальном этапе умерли 33 больных, то можно предположить, что большая часть из последней гр. больных могла бы быть спасена при наличии возможности проведения вмешательств по реваскуляризации миокарда. Частота выполнения КВГ в КО (54,5%) соответствует уровню Европейских регистров: 45,3% в регистре GRACE и 63% в регистре Европейского общества кардиологов, и значительно выше (в 2-10 раз) по сравнению с данными Российских регистров: 1,8% больных в Российском регистре I; 5,5% – в Российском регистре II; в РЕКОРДе (Российском регистре острых коронарных синдромов) – 24%. Последний факт объясняется, вероятно, тем, что в Российские регистры были включены пациенты из многих стационаров, владеющих инвазивными методами и не владеющих. ЭхоКГ повышает возможности прогнозирования и выбора тактики лечения у больных с ОКСбпST. В ТО ЭхоКГ была выполнена в 3 раза реже, чем в КО (таблица 4).

Результаты нагрузочных тестов позволяют прогнозировать риск развития НКС в дальнейшем течении коронарной болезни сердца (КБС). Известно, что при низкой толерантности к физической нагрузке (ТФН) необходимо проведение КВГ с определением дальнейшей тактики лечения [16]. Нагрузочные пробы не всегда выполнимы из-за ограниченных возможностей пациентов по физическим данным. Тем не менее, почти всем больным с ОКСбпST (96%) КО была проведена велоэргометрия (ВЭМ) после стабилизации состояния пациентов (отсутствие РС в течение 48 ч) и перед выпиской, тогда как в ТО ВЭМ была выполнена лишь 10% больных с ОКСбпST. Примерно такая же часть больных прошла нагрузочный тест перед выпиской по данным Российских регистров (таблица 4).

Диагностика и лечение больных ОКСбпST – два взаимосвязанных звена, правильное выполнение которых в комплексе может способствовать снижению летальности и частоты других неблагоприятных исходов ОКСбпST. Так как в основе возникновения ОКС лежит повреждение (эрозия, разрыв) атеросклеротической бляшки, осложненное внутрикоронарным тромбозом и вазоспазмом, патогенетической терапией служит противотромботическое лечение, включающее двойную антитромбоцитарную терапию (АТТ) и гепарины. Подробный анализ назначения противотромботического лечения будет представлен в следующем сообщении.

К концу первого года наблюдения после госпитализации по поводу ОКСбпST выросла частота НКС, возникновения Q-ИМ в обеих гр. (рисунок 1). Однако среди больных ТО Q-ИМ развился достоверно чаще – у 54 (16%) больных по сравнению с больными КО – у 26 (8%) больных (p=0,0002). В гр. больных КО у 161 (49%) были выявлены эпизоды РС, а в гр. больных ТО – у 214 (63%). Реваскуляризация миокарда была выполнена у 33 (10%) больных КО. В гр. пациентов ТО реваскуляризация не проводилась. Летальные исходы чаще наблюдались среди больных ТО – 41 (12%) больной, тогда, как среди больных КО за первый год умерли 23 (7%) больных. В целом уровень комбинированного критерия оценки к концу первого года составил в гр. КО 74%, а в гр. больных ТО – 91%. Различие было статистически достоверным (p=0,033).

Через 5 лет наблюдения в исследованных гр. частота НКС возросла в обеих гр. больных, но в большей степени в гр. больных, лечившихся в ТО (p=0,0073); частота летальных исходов составила 152 (50%) случая в гр. пациентов КО и 162 (51%) случая в гр. больных ТО (рисунок 1). Развитие Q-ИМ отмечалось чаще в гр. ТО: у 95 (30%) больных по сравнению с гр. больных КО – 40 (13%). Статистически значимые различия по частоте возникновения РС в обеих гр. отсутствовали: 14% в гр. больных ТО и 15% в гр. больных КО.

Следует акцентировать внимание, что частота назначения двойной АТТ (аспирин+клопидогрел) пациентам с ОКСбпST в КО составила 6%, а в ТО – 0%, т.е. клопидогрел не был назначен ни одному пациенту, что было связано с отсутствием препарата в стационаре. В соответствии с рекомендациями экспертов ESC, ACC/AHA, ВНОК [5,7,8] всем пациентам с ОКС рекомендуется немедленное (уже на амбулаторном этапе!) назначение клопидогрела в нагрузочной дозе 300 мг с последующим долговременным приемом 75 мг/сут. Длительность приема клопидогрела должна составлять 12 мес. У пациентов, которым планируется проведение ЧКВ,

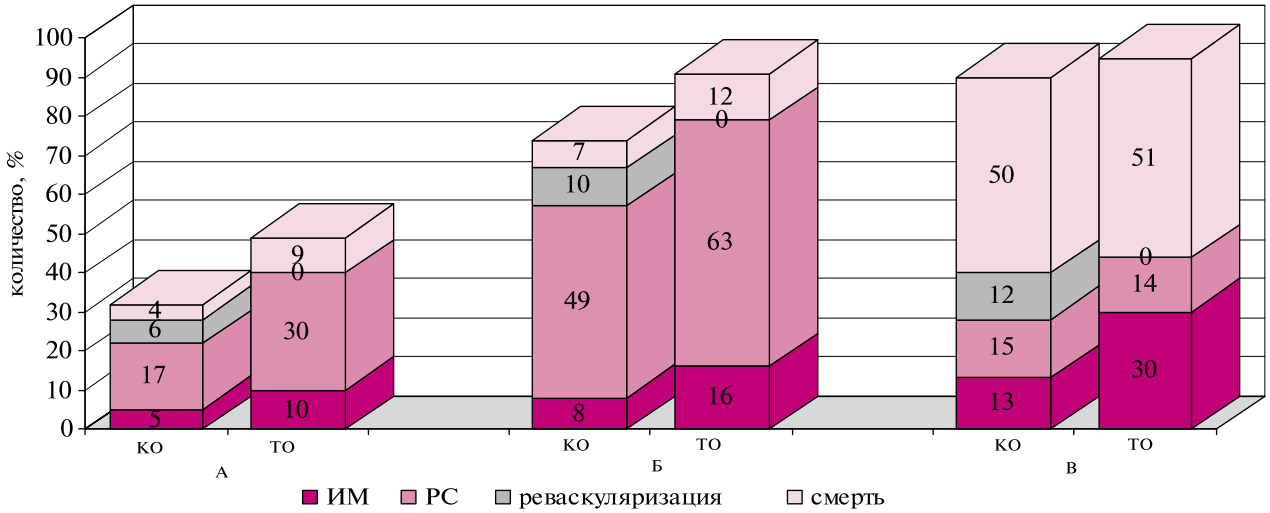


Рис. 1 Сравнительная характеристика исходов ИБС у пациентов, поступивших с ОКСбпST в КО и ТО: А – на этапе госпитализации; Б – через 1 год после госпитализации пациентов; В – спустя 5 лет после госпитализации.

для достижения более быстрого подавления тромбоцитарной активности доза клопидогрела должна составить 600 мг. В регистре ОКС РЕКОРД частота назначения клопидогрела в стационарах с наличием инвазивных подразделений составляет 46,9%, при их отсутствии – 11,1% [6]. В связи с невыполнением Национальных рекомендаций по лечению ОКС и низкой частотой назначения двойной АТТ частота НКС превышает таковую в европейских регистрах. При сравнении частоты НКС на госпитальном этапе у пациентов, поступивших в стационары с инвазивными подразделениями г. Томска с диагнозом ОКСбпST, с данными регистра GRACE было выявлено, что частота смертельных исходов составила 9,0%, частота Q-ИМ – 10%, в то время как в регистре GRACE – 4,2% и 1,7% соответственно (таблица 3) [13]. Неназначение клопидогрела в российских стационарах связано с отсутствием этого препарата в отделениях из-за высокой стоимости оригинального клопидогрела. С целью снижения стоимости длительной терапии следует помнить о возможности использования менее дорогих непатентованных генерических препаратов [11]. В мета-анализе исследований по эффективности и безопасности оригинальных препаратов и генериков клопидогрела отсутствовали статистически значимые различия по эффективности и безопасности оригинального клопидогрела и его генерика [15].

Второй этап настоящей работы – проведенное пилотного исследования по сравнению терапевтической эффективности и безопасности оригинального клопидогрела и его генерика Зилта у больных с ОКСбпST [3]. Лечебные гр. статистически значимо не различались по клинико-демографическим характеристикам: возрасту, полу, диагнозу, изменениям на ЭКГ, ФР, предшествующим коронарным событиям.

В течение первых 8 сут. исследования летальные исходы отсутствовали во всех гр. В I гр. Q-ИМ развился у 4 (4%) пациентов, во II гр. – у 3 (5%) больных. РС в первые 8 сут. были зарегистрированы у 10 (10%) пациентов I гр., у 3 (5%) больных из II гр. Потребность в прямой реваскуляризации статистически значимо не различалась и была отмечена у 2 (2%) пациентов I гр., 3 (5%) пациентов II гр. Частота комбинированной конечной точки составила 16% и 15% для I и II гр., соответственно. По частоте возникновения неблагоприятных исходов в обеих гр. в первые 8 сут. лечения достоверных различий не выявлено (рисунок 2).

Случаев смерти не было ни в одной из исследуемых гр. в течение 15 сут. исследования. По частоте развития Q-ИМ, эпизодов РС, потребности проведения прямой реваскуляризации миокарда, а также по частоте комбинации исходов к 15 сут. достоверные различия отсутствовали.

К 30 сут. в исследуемых гр., по-прежнему, не было ни одного летального исхода. Частота развития Q-ИМ к 30 сут. по гр. не изменилась. РС отмечены у 20 (20%) пациентов I гр., 9 (15%) из II гр. Реваскуляризация была предпринята у 6 (6%) больных I гр. и у 3 (5%) во II гр. Частота комбинированного критерия оценки к 30 сут. в I гр. составила 30%, во II гр. — 25%, что статистически значимо не различалось.

К 150 сут. от рандомизации по разным причинам (например, переезд) из исследования выбыли 4 пациента, все пациенты были из I гр. В дальнейшем наблюдались 156 пациентов, что составило 97,5% от исходного числа; это свидетельствует о том, что выборка была репрезентативной. В I гр. к 150 сут. зарегистрированы 2 (2%) случая летального исхода, во II гр. не было смертей, таким образом, достоверные различия по уровню летальности отсутствовали. Следует отметить, что причиной

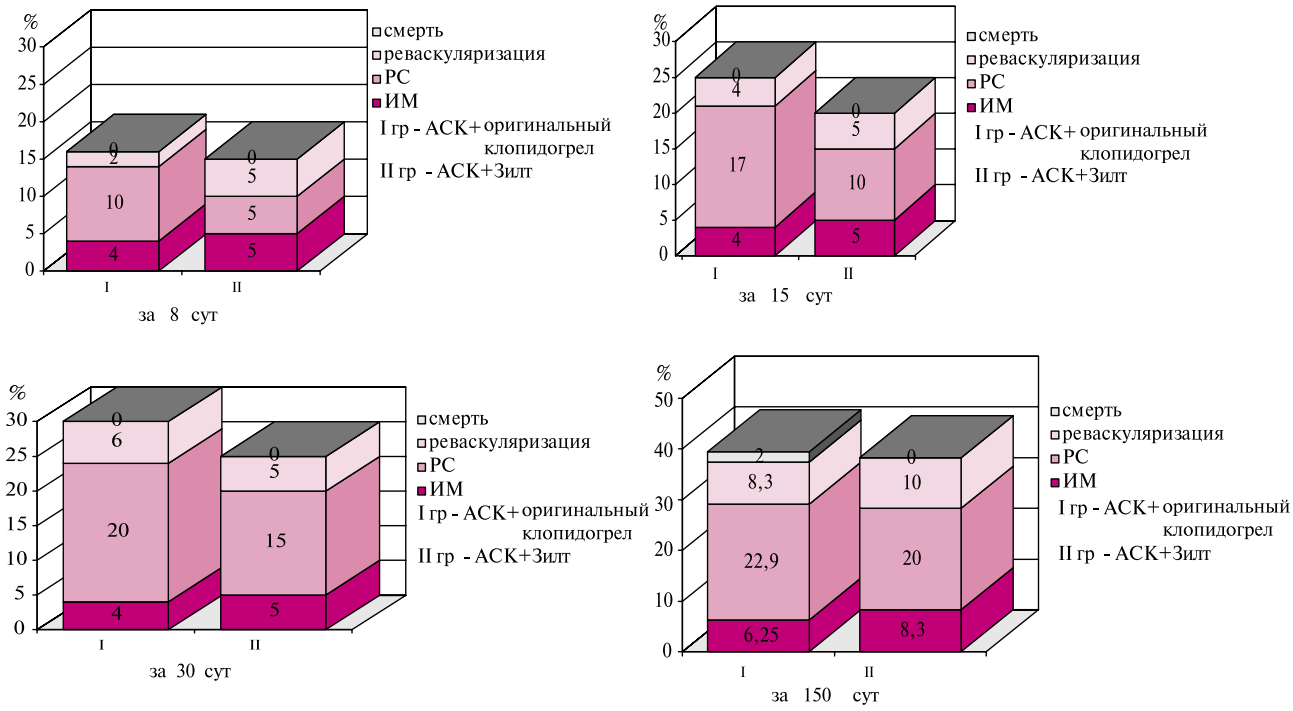


Рис. 2 Частота неблагоприятных событий в гр. лечения оригинальным клопидогрелом и Зилтом.

всех случаев смерти в I гр. было развитие повторных ИМ. Частота возникновения Q-ИМ составила 6,25% в I гр., 8,3% во II гр. Однако эти различия были статистически незначимы. Возникновение РС в I гр. отмечено у 22 (22,9%) пациентов, у 12 (20%) во II гр. Частота операций реваскуляризации составила: 8 (8,3%) в I гр., 6 (10 %) во II гр., различия оказались недостоверны. Частота комбинированного критерия оценки к 150 сут. составила 39,9% в I гр., что статистически значимо не отличалось от частоты комбинированного критерия во II гр. - 38,3%.

Таким образом, за время наблюдения за больными не было выявлено достоверных различий по частоте развития НКС в исследованных гр. на 8, 15, 30 и 150 сут. после рандомизации (рисунок 2). Это свидетельствует о терапевтической эквивалентности Зилта и оригинального клопидогрела [3]. Что касается безопасности АТТ: больших кровотечений не было, по частоте малых кровотечений: 19,8% у больных I гр. и 14,3% у больных II гр. лечебные гр. различия оставались недостоверными. Тромбоцитопений не наблюдали.

Особое внимание уделяется приверженности антиагрегантной терапии у больных, перенесших ОКС, а также операции реваскуляризации (ЧКВ и КШ) в связи с повышенным риском развития тромбозов при прекращении приема комбинированной дезагрегантной терапии [1-4,7-9,14]. Высокая эффективность и безопасность, а также доступная стоимость Зилта, несомненно, обеспечат лучшую приверженность лечению большего количества пациентов, перенесших ОКС, операции реваскуляризации.

Заключение

Таким образом, в реальной клинической практике часть пациентов с ОКСбпST госпитализируется в ТО многопрофильных стационаров. Ограниченность возможностей терапевтического стационара не позволяет выполнить объем проводимого обследования и лечения в соответствии с современными требованиями, указанными в национальных рекомендациях ВНОК по лечению ОКСбпST, следствием чего служит более высокая частота неблагоприятных исходов на всех этапах наблюдения. Необходимо создавать условия (организационные, транспортные и другие) для возможности перевода больных ОКСбпST высокого риска в специализированные кардиологические стационары, оснащенные службами по инвазивной диагностике и лечению с целью проведения им ЧКВ. С целью понижения частоты неблагоприятных ССО должна быть назначена двойная АТТ. Клопидогрел, в частности Зилт, следует назначать при первом контакте с медиками и длительно (не < 12 мес. после ОКС). Не были обнаружены статистически значимые различия по терапевтической эффективности (влиянию на твердые конечные точки) между оригинальным клопидогрелом и его генериком Зилтом. Высокая эффективность и безопасность, а также доступная стоимость Зилта, несомненно, обеспечат лучшую приверженность лечению большего количества пациентов, перенесших ОКС, а также операции реваскуляризации.

Литература

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед 2001; 296 с.
2. Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Капилевич Н.А. Оптимизация лечения больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Кардиоваск тер профил 2009; 7: 49-58.
3. Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Капилевич Н.А., Ефимова Е.В. Современные подходы к профилактике тромботических осложнений у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Актуал вопр бол серд сосуд 2009; 4(4): 4-9.
4. Попонина Т.М. Патогенетические аспекты лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. Сибир мед ж 2003; 1-2: 77-83.
5. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Приложение 1 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2006; 8(5): 1-29.
6. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. и участники регистра РЕКОРД. Лечение больных острым коронарным синдромом с подъемом ST в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения чрескожных коронарных вмешательств (данные регистра «РЕКОРД»). Атеротромбоз 2009; 1(2): 120-2.
7. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction. Guideline Revision. JACC 2007; 50(7): e1-15.
8. Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 1598-660.
9. Bijsterveld NR, Moons AH, Meijers JC, et al. Rebound thrombin generation after heparin therapy in unstable angina. A randomized comparison between unfractionated and low-molecular-weight heparin. JACC 2002; 39(5): 811-7.
10. Birkhead JS, Walker L, Pearson M, et al. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). Heart 2004; 90: 1004-9.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Comitee on Prevention, Detection, Evalution, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289 (19): 2560-72.
12. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. JAMA 2004; 291: 2727-33.
13. Fox KA, Goodman SG, Klein W, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Eur Heart J 2002; 23: 1177-89.
14. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345: 1329-39.
15. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. Clinical Equivalence of Generic and Brand- Name Drugs Used in Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2008; 300(21): 2514-26.
16. Lev EI, Battler A, Behar S, et al. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. Am J Cardiol 2003; 91: 224-7.
17. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. Eur Heart J 2005; 26: 18-26.

Поступила 02/11-2010

Гендерные особенности применения реперфузионной терапии у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

О.Л. Барбараш[2]*, О.А. Васильева[1], Е.В. Тавлуева[1], М.В. Зыков[1], Г.В. Моисеенков[1], Л.С. Барбараш[1]

[1]Учреждение РАМН Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. Кемерово, Россия; [2]ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Федерального агентства здравоохранения и социального развития. Кемерово, Россия

Gender-related features of reperfusion therapy in patients with ST segment elevation myocardial infarction

O.L. Barbarash[2]*, O.A. Vasilyeva[1], E.V. Tavlueva[1], M.V. Zykov[1], G.V. Moiseenkov[1], L.S. Barbarash[1]

[1]Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Kemerovo, Russia. [2]Kemerovo State Medical Academy. Kemerovo, Russia

Цель. Выявить наличие гендерных отличий в использовании реперфузионной терапии у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ↑ST).
Материал и методы. Госпитальный этап ведения оценен у 343 мужчин и 186 женщин с ИМ↑ST.
Результаты. Получены достоверные различия в частоте использования реперфузионной терапии у обследованных пациентов разного пола. Реперфузионная терапия была применена в целом у 265 (77,2 %) мужчин и 105 (56,4 %) женщин ($p<0,05$). При этом более чем у половины (55,6 %) мужчин было выполнено чрескожное коронарное вмешательство, однако его провели только у 39,2 % женщин ($p<0,05$). Факт низкого процента реперфузионной терапии скорее связан не с полом пациента, а с наличием сахарного диабета, поздней диагностикой острого коронарного синдрома (ОКС) и возрастом >70 лет. Все эти факторы чаще имеют место у женщин.
Заключение. Необходимо более тщательно диагностировать и выбирать тактику ведения женщин с ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, коронароангиография, гендерные различия.

Aim. To investigate the gender differences in reperfusion therapy use among patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI).
Material and methods. The in-hospital therapy was assessed in 343 men and 186 women with STEMI.
Results. There were significant differences in reperfusion rates among male and female patients. In total, reperfusion was performed in 265 men (77,2%) and 105 women (56,4%; $p<0,05$). Over 50% of the male patients underwent percutaneous coronary intervention (55,6%), in contrast with 39,2% of the female patients ($p<0,05$). The reason for this difference could be not gender per se, but co-existing diabetes mellitus, late diagnostics of acute coronary syndrome (ACS), and older age (over 70 years), which were more prevalent in women.
Conclusion. Women with ACS are in need for more effective diagnostics and treatment.

Key words: Acute coronary syndrome, coronary angiography, gender differences.

©Коллектив авторов, 2010
Тел.: (8342) 64-32-79; факс 34-19-02
e-mail: OLB61@male.ru

[[2]Барбараш О.Л. (*контактное лицо) — заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, [1]Васильева О.А. — научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения, [1]Тавлуева Е.В. — ведущий научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения, [1]Зыков М.В. — научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, [1]Моисеенков Г.В. — главный врач, [1]Барбараш Л.С. — директор].

Ранее существовало мнение, что проблема ишемической болезни сердца (ИБС), в частности, инфаркта миокарда (ИМ), не актуальна для женщин; женщины во всем мире в основном умирают от рака матки, яичников, молочной железы, а мужчины — от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Вместе с тем данные о возрастающей смертности женщин от ССЗ полностью рассеяли это заблуждение. В действительности на первом месте в структуре женской смертности, как и у мужчин, стоят ССЗ. В Европе и США кардиоваскулярная смертность женщин в 1,5 раза выше, чем онкологическая. По данным Framingham Heart Study, риск смерти от ИБС у женщин, находящихся в состоянии менопаузы, составляет в среднем 31 %, тогда как риск смерти от рака молочной железы и перелома шейки бедра вместе взятых — только 6 % [1]. Несмотря на снижение смертности от ИБС в связи с успехами медицины последних десятилетий [2], число женщин, умирающих каждый год от ИБС продолжает повышаться из-за старения популяции [3].

Результаты Фремингемского исследования показали, что прогноз у женщин после перенесенного ИМ хуже, чем у мужчин [4]. Вместе с тем этот доказанный факт не повлиял на тактику ведения женщин с ИМ. По данным зарубежных исследований, женщинам реже назначают β-адреноблокаторы (β-АБ), аспирин [5] и статины [6], проводят инвазивные диагностические [7] и лечебные реваскуляризационные процедуры [8]. Несмотря на бо́льшую выраженность сердечно-сосудистых факторов риска (ФР) [6], пациенток с ИМ реже информируют о необходимости их модификации [9], реже рекомендуют и проводят реабилитационные программы [10]. Особенности клинического течения ИМ, возможности диагностики и эффективность коронарной и реваскуляризационной терапии, программа вторичных реабилитационных мероприятий обсуждаются преимущественно для мужской популяции.

Главная цель лечения ИМ с подъемом ST (ИМ↑ST) — быстрое восстановление кровотока через окклюзированную коронарную артерию (КА) для сохранения жизнеспособного миокарда, ограничения зоны ИМ и повышения выживаемости пациентов [11]. Вместе с тем, в настоящее время отсутствует убеждение в том, что современные рекомендации по ведению пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), в частности, подходы к реперфузионной терапии (РПТ) одинаково эффективно используются у мужчин и женщин. В связи с этим, цель настоящего исследования заключалась в выявлении гендерных отличий в использовании РПТ у пациентов с ИМ↑ST.

Материал и методы

Для выявления различий в тактике ведения пациентов с ОКС проанализированы результаты регистра “ОКС с подъемом ST-2008” в МУЗ “Кемеровский кардиологический диспансер”; временной отрезок с 1.01. по 30.12.2008г. За основу протокола регистра, схемы регистрации и регистрационной карты были взяты документы регистра ОКС, проводимого Европейским обществом кардиологов (Euro Heart Survey) [12].

Критерии включения в регистр следующие: начало симптомов не более чем за 24 ч до госпитализации, ангинозная боль ≥ 20 мин или ее эквиваленты, подъем сегмента ST ≥ 1 мм, по крайней мере, в 2 смежных отведениях электрокардиограм (ЭКГ) или вновь возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса. Не включали в исследование ОКС, возникшие как осложнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или операции коронарного шунтирования (КШ). Методом сплошной выборки изучено ведение в стационарных условиях 343 мужчин и 186 женщин, госпитализированных по поводу острого ИМ↑ST. Средний возраст мужчин – 59,5±11,3; средний возраст женщин — 69,2±9,8 лет ($p<0,05$).

При оценке признаков недостаточности кровообращения в острой стадии ИМ применяли классификацию Killip. Пациентов с передней локализацией ИМ было 249 (47,2 %), задней — 220 (41,5 %). У 6 (1,1 %) пациентов задний ИМ сочетался с ИМ правого желудочка (ПЖ), в 15 (2,8 %) случаях был диагностирован циркулярный ИМ, у 39 (7,4 %) больных выявлен ИМ другой локализации.

Показания для проведения экстренного ЧКВ определялись согласно рекомендациям ВНОК 2007 по лечению ОКС. ЧКВ выполняли на аппарате INOVA. Тромболитическую терапию (ТЛТ) проводили инфузией 1,5 млн. ед. стрептокиназы. ЧКВ было выполнено 264 (49,9 %) пациентам, ТЛТ — 69 (13 %) больным. Сочетанной терапии (ЧКВ + ТЛТ) подверглись 15 (2,8 %) больных. Для купирования ангинозного статуса использовали наркотические и ненаркотические анальгетики. Всем пациентам проводилось консервативное лечение: β-АБ, нефракционированный гепарин (НФГ), дезагреганты, нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), клопидогрел (после ЧКВ со стентированием), при необходимости инотропные препараты и петлевые диуретики (Д). Госпитальная летальность составила 10,6 %.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли в системе статистического анализа Statistica (пакет прикладных программ Statistica фирмы StatSoft Inc., США, версия 6.0). Полученные данные представлены в виде среднего значения и ошибки средней величины. Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи точного критерия Фишера, критерия χ^2 с поправкой Йетса. Для всех анализов различия считались достоверными при двустороннем уровне значимости $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным настоящего регистра РПТ (ЧКВ и/или ТЛТ) была применена в целом у 265 (77,2 %) мужчин и 105 (56,4 %) женщин ($p<0,05$). При этом более чем у половины (55,6 %) мужчин было выполнено ЧКВ, и только у 39,2 % женщин ($p<0,05$); ТЛТ использована у 13,1 % и 12,9 % мужчин и женщин, соответственно, ($p>0,05$). Сочетанной терапии (ЧКВ+ТЛТ) подверглись 3,7 % мужчин и 1,0 % жен-

Таблица 1

Распространенность СД-2 у мужчин и женщин в зависимости от возраста

Возраст	Мужчины, %	Женщины, %	p
≤50	7,59	16,6	>0,05
51-60	6,8	35,2	<0,05
61-70	12,0	40,4	<0,05
≥71	15,2	25,2	>0,05

щин (p>0,05). Таким образом, были получены достоверные различия в частоте использования РПТ у обследованных пациентов разного пола.

Ряд авторов утверждает, что факт низкого процента выполнения РПТ скорее связан не с полом пациентов, а с наличием таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет (СД), а также с поздней обращаемостью и, соответственно, диагностикой ОКС. Однако необходимо учитывать, что женщины с ОКС старше, а значит, имеют больше ассоциированных состояний, что также затрудняет диагностику и определяет тяжесть течения ИМ. У женщин реже, чем у мужчин, ОКС проявляется подъемом сегмента ST, что является также основанием для меньшей частоты назначения РПТ [13].

Выявление приведенных выше различий в течение ОКС у мужчин и женщин определило необходимость сравнения особенностей течения, диагностики заболевания у мужчин и женщин в зависимости от возраста. Выяснилось, что женщины с ИМ поступали в стационар в более старшем возрасте (рисунок 1): возрастное различие обследованных мужчин и женщин составило 10 лет. Этот факт присутствует и в большинстве российских исследований, посвященных различным аспектам ИМ [14]. По данным американских авторов [4], в любом возрасте ИМ у женщин развивается реже: разница между "возрастом" ИМ у мужчин и женщин составляет 9-10 лет. В настоящем исследовании большая часть женщин (78,4 %) с ИМ приходилась на старшую возрастную группу (гр.), в то время как максимальное количество мужчин с ИМ приходилось на возрастной период 51-60 лет.

При анализе частоты сопутствующего СД 2 типа (СД-2) установлено, что среди мужчин СД диагностировали у 34 (9,9 %) пациентов, среди женщин — у 57 (30,6 %) (p<0,05). Эти различия были более значительными в возрасте 50-70 лет. В возрастной гр. < 50 лет и >70 лет различия в частоте распространения СД у мужчин и у женщин отсутствовали (таблица 1). Приведенные данные согласуются с результатами мета-анализа, включающего > 450 тыс. пациентов [15]. Был сделан вывод, что СД-2 не только чаще встречается у женщин, но и является более значимым по сравнению с мужчинами ФР ССЗ. По результатам исследования [16] в российской популяции пациентов с ОКС во всех возрастных гр. частота выявления СД-2 выше у женщин, по сравнению с мужчинами.

Для анализа тяжести течения ИМ в зависимости от пола пациента в качестве критерия использовали класс сердечной недостаточности (СН) по Killip. Частота регистрации кардиогенного шока и/или отека легких во всех возрастных гр. у мужчин и женщин не различалась.

Из 343 мужчин и 186 женщин, госпитализированных по поводу острого ИМ↑ST, коронароангиография (КАГ) в госпитальном периоде была выполнена 269 (78,4 %) мужчинам и 102 (54,8 %) женщинам (p=0,001). При анализе по возрастным гр. установлено, что частота КАГ достоверно не различалась у женщин и мужчин: в возрастной гр. <50 лет КАГ проведена 100 % женщин и 90 % мужчин, у пациентов в возрасте 51-60 лет — 97 % женщин и 90,5 % мужчин; в возрастной гр. 61-70 лет — 91,4 % и 90,6 %, соответственно; в гр. пациентов >70 лет — 20,2 % и 33,3 % соответственно. Однако, принимая во внимание, что более половины (53,2 %) женщин были возрасте ≥71 год, эта возрастная гр. пациентов женского пола оказалась наиболее дискриминирована, в отношении выполнения КАГ. Среди пациентов с известными результатами КАГ подверглись ЧКВ 191(71 %) мужчин и 73 (71,6 %) женщин (p>0,05). Из выполненных вмешательств только у 6 (1,1 %) пациентов не было достигнуто восстановления кровотока до уровня TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) III.

Данные литературы о различиях в лечении женщин и мужчин с ИМ противоречивы. Существуют исследования, утверждающие, что у женщин проводятся значительно реже не только КАГ, но и процедуры реваскуляризации [19]. Другие авторы утверждают, что если у женщин проведена КАГ, то частота реваскуляризации и тактика такие же, как у мужчин [20,21]. Представленные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что КАГ используется у женщин реже, чем у мужчин; однако эти различия относятся только к возрастной гр. ≥71 лет. Вместе с тем частота проведения реваскуляризации после КАГ у мужчин и женщин оказалась одинакова. Предпочтение консервативной тактики ведения пациентов с ИМ женского пола связана, по-видимому, не столько с большим возрастом, сколько с наличием сопутствующей патологии, в частности, СД.

Фактор "времени" является важным с позиции своевременности проведения и, соответственно, эффективности реперфузионной тера-

пии. Существует мнение, что женщины с ИМ позже вызывают бригаду “скорой помощи”, по сравнению с мужчинами, тем самым создаются условия для менее эффективного назначения РПТ [2]. В исследовании время от начала болевого синдрома до момента поступления пациента в стационар для мужчин и женщин составило 248,0±25,9 и 254,6±38,9 мин, соответственно (p=0,1); для пациентов, подвергшихся ЧКВ, время “дверь-баллон” 72,1±3,9 87,5±8,1 мин, соответственно (p=0,03). Таким образом, время от момента поступления в стационар до принятия решения о выборе инвазивной тактики лечения у женщин оказалось достоверно больше, по сравнению с мужчинами. В ранее опубликованных исследованиях доказано, что для женщин с ИМ больше, чем для мужчин характерен атипичный вариант начала ИМ, что требует большего времени для принятия решения о рациональной тактике ведения пациентов [22]. У женщин существуют и определенные трудности с ЭКГ и ферментной диагностикой некроза миокарда [23]. Приведенные факты объясняют больший временной промежуток, который требуется для принятия решения о выборе схемы лечения у женщин. Более частое выявление у женщин СД, определяющего атипичность клинической картины ИМ, гендерные особенности диагностики ИМ по биомаркерам и ЭКГ диктуют необходимость тщательной оценки диагностических критериев ОКС у женщин с целью выбора адекватной тактики их ведения.

К сожалению, в конце XX века даже в США реперфузионная терапия проводилась только 30 % больным с ОКС↑ST при наличии показаний [17]. По данным Российского регистра ОКС (РЕКОРД-1), включающего > 700 больных, поступивших в ноябре 2008г в российские клиники, у 51,8 % пациентов не было проведено никакой РПТ, ТЛТ была выполнена у 30,6 % пациентов, а первичное ЧКВ — только у 17,6 %. Более дискриминированными оказались женщины [18].

Мета-анализ 22 рандомизированных, контролируемых исследований, включающих в совокупности 7739 больных с ОКС↑ST, показал, что первичное ЧКВ по сравнению с ТЛТ обеспечивало достоверное снижение смертности в ближайшие 4-6 нед. (на 20 случаев у каждой 1 тыс. леченных больных) [24]. При сравнительной оценке эффективности ЧКВ было показано, что у женщин, несмотря на большую госпитальную летальность, чрескожные процедуры так же, как у мужчин, улучшают отдаленные исходы [25]. Авторы исследования из США [26] приводят данные о том, что результаты первичного ЧКВ у больных ИМ одинаковы у мужчин и у женщин.

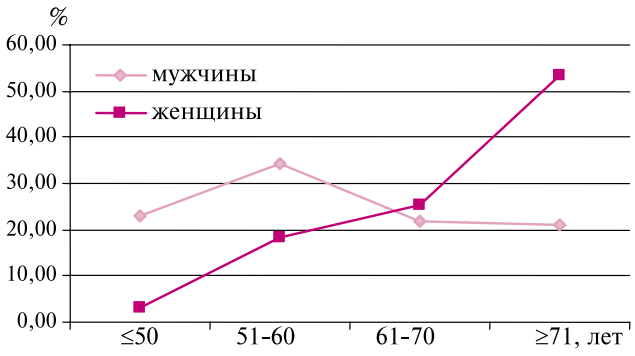


Рис. 1 Распределение мужчин и женщин по возрасту.

В настоящем исследовании госпитальная летальность во всех возрастных гр. была связана с большей тяжестью состояния пациентов и меньшей частотой проведения реваскуляризирующих процедур, вне зависимости от гендерных различий. Из общего числа умерших тяжелая степень СН (Killip III-IV) была диагностирована у 37,5 % женщин и 45,5 % мужчин (p>0,05). ЧКВ в этой гр. пациентов было проведено только у 25 % женщин и 24,2 % мужчин, а ТЛТ в 8,3 % и 18,2 % случаев, соответственно. Госпитальная летальность у женщин составила 24 (12,9 %), в гр. ЧКВ — 6 (8,1 %). Госпитальная летальность у мужчин составила 32 (9,3 %) и 6 (9,3 %), соответственно (p>0,05).

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что у женщин реже, чем у мужчин при развитии ИМ проводится РПТ, в частности, ЧКВ. Однако факт низкого процента выполнения РПТ скорее связан не с полом пациента, а с наличием СД, поздней диагностикой ОКС и возрастом >70 лет. Все эти факторы чаще имеют место у женщин. Учитывая, что эффективность инвазивной тактики лечения при ИМ доказана для пожилых и молодых, как для пациентов с наличием, так и отсутствием сопутствующего СД, обсуждение гендерных особенностей ведения пациентов является, по-видимому, актуальным только с позиции учета этих факторов. Ряд авторов подчеркивают нецелесообразность обсуждения проблемы гендерных различий ведения пациентов, поскольку если и есть различия в ведении таких пациентов, то, по их мнению, они носят лишь социальный характер [21,27].

Таким образом, в настоящее время в российских клиниках существуют достоверные различия в частоте применения РПТ, в частности, ЧКВ у женщин с ИМ↑ST. Этот факт обусловлен более старшим возрастом, наличием сопутствующих заболеваний, в частности СД и поздней диагностикой ОКС у женщин.

Литература

1. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М и др. Новый способ оценки индивидуального сердечно-сосудистого риска для населения России. Кардиология 2008; 5: 87-92.
2. Wenger NK, Collins P. Women's and heart disease. Taylor and francis 2005; 640.
3. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26 — year follow — up of the Framingham population. Am Heart J 1986; 111: 383-90.
4. Raine R, Goldfrad C, Rowan K, Black N. Influence of patient gender on admission to intensive care. J Epidemiol Community Health 2002; 56 (6): 418-23.
5. Vittinogh E, Shlipak MG, Varosy PD, et al. for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Research Group. Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Ann Intern Med 2003; 138: 81-9.
6. Di Cecco R, Patel U, Upshur RE. Is there a clinically significant gender bias in post-myocardial infarction pharmacological management in the older (>60) population of a primary care practice? BMC Fam Pract 2002; 3 (1): 8.
7. Trappolini M, Chillotti FM, Rinaldi R, et al. Sex differences in incidence of mortality after acute myocardial infarction. Ital Heart J 2002; 3(7): 759-66.
8. Moriel M, Feld S, Almagor Y, et al. Results of coronary artery stenting in women versus men: a single center experience. Isr Med Assoc J 2003; 5(6): 398-402.
9. Ottesen MM, Kober L, Jorgensen S. Determinants of delay between symptoms and hospital admission in 5978 patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J 1996; 17: 429-37.
10. O'Farrel P, Murray J, Huston P. Sex differences in cardiac rehabilitation. Can J Cardiol 2000; 16 (3): 319-25.
11. Grines CL, Serruys P, O'Neill WW. Fibrinolytic therapy: is it a treatment of the past? Circulation 2003; 107: 2538-42.
12. Steg FG, Ross AM. Increased all-cause mortality at 2-year follow-up after PCI with drug-eluting stents versus bare-metal stents in acute coronary syndrome: the GRACE Registry JACC 2008; http://www.medscape.com/viewarticle/570169.
13. Ghali WA, Faris PD, Galbraith PD, et al. Sex differences in access to coronary revascularization after cardiac catheterization: importance of detailed clinical data. Ann Intern Med 2002; 136: 723-32.
14. Аронов Д.М. Постстационарная реабилитация больных основными сердечно-сосудистыми заболеваниями на стационарном этапе. Кардиология 1998; 8: 69-77.
15. Woodward M, Barzi F, Huxley R. Woman have a greater excess relative risk for coronary death associated with diabetes than men. Second International Conference on Women, Heart Disease, and Stroke. February 16-19, 2005, Oriando, FL. Abctract 155.
16. Глезер М.Г. Антигипертензивная терапия и сахарный диабет. Пробл жен здор 2007; 2(2): 44-57.
17. Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, et al. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. JACC 2002; 39: 1096-103.
18. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. Кардиология 2009; 7-8: 4-12.
19. Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA, et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women. A statement for health care professionals from the American Heart Association. Circulation 2005; 111: 940-53.
20. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Defferences in prognostic factors and outcomes between women and men undergoing contemporary percutaneous coronary intervention. JAMA 2000; 284: 1799-805.
21. Canto JC, Allison JJ, Kiefe CL, et al. Relation of race and sex to the use of reperfusion therapy in Medicare beneficiaries with acute myocardial infarction. N Engl J Med 2000; 342: 1094-100.
22. Барбараш О.Л., Якушева Е.Ю., Тавлуева Е.В. и др. Факторы, определяющие прогноз у женщин с ишемической болезнью сердца. Пробл жен здор 2007; 2(2): 57-64.
23. Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г. Определение активности креатинфосфокиназы у больных, госпиталзированных с острым коронарным синдромом: анахронизм или важный прогностический маркер? Пробл жен здор 2008; 3(3): 5-12.
24. Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA, et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women. A statement for health care professionals from the American Heart Association. Circulation 2005; 111: 940-53.
25. Eysmann SB, Douglas PS. Reperfusion and revascularization strategies for coronary artery disease in women. JAMA 1992; 268: 1903-7.
26. Stone GW, Grines CL, Browne KF, et al. Comparison of in-hospital outcome in men versus women treated by either thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1995; 75: 987-92.
27. Hanratty B, Lawlor DA, Robinson MB, et al. Sex differences in risk factors, treatment and mortality after acute myocardial infarction: an observational study. J Epidemiol Community Health 2000; 54: 912-6.

Поступила 16/09-2009

Вклад отдельных составляющих метаболического синдрома в процесс ремоделирования сердца у женщин

Е.М. Хурс*, А.Н. Дмитриев, А.В. Поддубная, Е.М. Футерман
ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава. Екатеринбург, Россия

Role of the individual metabolic syndrome components and heart remodelling progression in women

E.M. Khurs*, A.N. Dmitriev, A.V. Poddubnaya, E.M. Futerman
Ural State Medical Academy. Yekaterinburg, Russia

Цель. Проанализировать изменения структурных и функциональных параметров сердца у женщин в зависимости от составляющих компонентов метаболического синдрома (МС).
Материал и методы. Обследованы 245 женщин, сравнимых по возрасту и уровню АД: с АГ без дислипидемии (ДЛП) и ожирения (Ож) (n=100) — контрольная группа (гр.) (ГК); АГ + ДЛП без Ож (n=37) — гр. 1; АГ + ДЛП + абдоминальное Ож (АО) — окружность талии (ОТ)=104,84±15,92 см, без нарушений углеводного обмена (n=93) — гр. 2; АГ + ДЛП + АО и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) (n=15) — гр. 3; АГ + ДЛП + АО и впервые выявленный сахарный диабет (СД) 2 типа (n=22) — гр. 4. Всем выполнены ЭхоКГ с расчетом индексов ремоделирования ЛЖ, пероральный глюкозотолерантный тест и исследование липидного спектра сыворотки крови.
Результаты. ДЛП не вносит самостоятельного вклада в структурно-функциональную перестройку сердца. У пациенток с МС и нарушением углеводного обмена (НТГ или СД) процессы ремоделирования носят дезадаптивный характер. Повышение индекса массы тела (ИМТ) и гипергликемия ассоциированы с ухудшением систолической функции сердца: нарастание МСс, снижение ФВ и более раннее развитие сердечной недостаточности у пациенток с МС и нарушениями углеводного обмена.
Заключение. У женщин с различными комбинациями составляющих МС нарушения структуры и функции сердца разнородны. Инсулинорезистентность провоцирует нарастание МСс и снижение ФВ. Повышение ИМТ, уровня глюкозы сыворотки крови и гликозилированного гемоглобина ассоциировано с ухудшением систолической функции сердца и более ранним развитием сердечной недостаточности у женщин с МС.

Ключевые слова: ремоделирование сердца, метаболический синдром у женщин.

Aim. To analyze the dynamics of heart structure, geometry, and function in women, in accordance with present components of metabolic syndrome (MS).
Material and methods. In total, 245 women, comparable by age and blood pressure (BP) levels, were examined: with arterial hypertension (AH), but without dyslipidemia (DL) or obesity (O) (control group, CG; n=100); with AH and DL, but without O (Group 1; n=37); with AH, DL, abdominal O (mean waist circumference, WC, 104,84±15,92 cm), but without carbohydrate metabolism disturbances (Group 2; n=93); with AH, DL, abdominal O and impaired glucose tolerance, IGT (Group 3; n=15); with AH, DL, abdominal O and new-onset Type 2 diabetes mellitus (DM-2) (Group 4; n=22). All participants underwent echocardiography, with the assessment of left ventricular (LV) remodelling indices, oral glucose tolerance test, and serum lipid profile assessment.
Results. DL did not demonstrate an independent role in heart structural and functional changes. In women with MS and impaired carbohydrate metabolism (IGT or DM), remodelling was a manifestation of disadaptation. In these patients, increased body mass index (BMI) and plasma glucose levels were associated with impaired systolic function (increased systolic myocardial stress, reduced ejection fraction, and earlier development of heart failure).
Conclusion. In women with various combinations of MS components, heart structure and function changes are different. Insulin resistance facilitates the progression of systolic myocardial stress and myocardial contractility reduction. Increased levels of BMI, serum glucose and glycated hemoglobin were associated with impaired systolic function and earlier development of heart failure in women with MS.

Key words: Heart remodelling, metabolic syndrome in women.

©Коллектив авторов, 2010
e-mail: lmk@olympus.ru,
Факс: (343)307-75-65, тел. +7 912 241 86 52

[Хурс Е.М.(*контактное лицо) — доцент кафедры внутренних болезней № 1, начмед МЦ Шанс, Дмитриев А.Н. — доцент кафедры внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии, Поддубная А.В. — ассистент кафедры внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии, Футерман Е.М. — ассистент кафедры внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии]

Несмотря на многочисленные дискуссии, ведущиеся вокруг метаболического синдрома (МС) [24,25], отсутствуют сомнения в точности его определения ВОЗ как "пандемии XXI века". Актуальность проблемы МС определяется не только широкой его распространенностью (20-40 %) [1,2], но и высоким риском развития сахарного диабета 2 типа (СД-2) [3-5], артериальной гипертензии (АГ) [6,7,26], коронарной болезни сердца (КБС) [8,9] и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [10].

Особую группу (гр.) пациентов с МС составляют женщины, у которых большинством исследователей выявлены более высокие, нежели у мужчин, показатели риска кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [11-17].

На фоне большого количества работ, посвященных атерогенезу и патологии коронарного русла при МС, требует изучения дифференцированное влияние различных компонентов факторов МС на структурно-функциональные изменения сердца у пациентов с этой патологией [13]. Представляют интерес исследования, указывающие на возможность обратного развития изменений в органах-мишенях, в частности в сердце – реверсия ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и его диастолической дисфункции (ДД) под влиянием снижения массы тела (МТ) и раннего воздействия на ассоциированные с МС специфические механизмы патогенеза структурно-функциональных изменений сердца [15,26]. Учитывая, что профилактика патологической перестройки миокарда ЛЖ должна быть одной из целей лечения пациентов с МС, дальнейшее изучение характера ремоделирования ЛЖ представляется особенно актуальным на ранних стадиях формирования МС.

Учитывая изложенное выше, был проведен анализ закономерности изменений структурных и функциональных параметров сердца у женщин в зависимости от различных компонентов МС.

Материал и методы

Проанализированы результаты обследования 267 пациенток с различными комбинациями составляющих МС, не получавших регулярной антигипертензивной, антиатеросклеротической и сахароснижающей терапии. Больные были разделены на 4 группы (гр.) (таблица 1): *гр. контроля* (ГК) (n=100), средний возраст 47,16±9,36 лет, представлена женщинами с АГ без ожирения (Ож) и дислипидемии (ДЛП); *гр. 1* (n=37), средний возраст 51,78±8,84 года — женщины с АГ + ДЛП без Ож; *гр. 2* (n=93), средний возраст 48,14±10,38 лет, — женщины с АГ + ДЛП + абдоминальным Ож (АО) без нарушений углеводного обмена; *гр. 3* (n=15), средний возраст 52,13±7,87, — женщины с АГ + ДЛП + АО + нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и *гр. 4* (n=22) — женщины с АГ + ДЛП + АО и впервые выявленным СД-2. В каждой гр. выполняли трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) на аппарате Aloka 4000 (Япония). Размеры ЛЖ измерялись на основании рекомендаций Американского общества специалистов по ЭхоКГ [18] в положении лежа на левом боку, после 5-минутного отдыха. Параллельно определяли артериальное давление и частоту сердечных сокращений (АД и ЧСС). Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и ее индексы — ММЛЖ, индексированная к площади поверхности тела (ИММЛЖ) и ММЛЖ, отнесенная к росту^{2,7} (ИММЛЖ/р$^{2,7)}$), относительная толщина стенки (ОТС), индексированные конечные диастолический, систолический и ударный объемы ЛЖ (КДОИ, КСОИ, УОИ) рассчитывались стандартными методами [19-22]. Также рассчитывались индексы сферичности: ИСс = конечный систолический размер (КСР)/Нс и ИСд = конечный диастолический размер (КДР)/Нд, где Нс — высота ЛЖ в систолу, Нд — высота ЛЖ в диастолу, миокардиальный стресс в систолу и диастолу: МСс = 0,98×0,334×КСР×САД/ТЗСЛЖс×(1+(ТЗСЛЖс/КСР) и МСд = 0,98×0,334×КДР× ×ДАД/ТЗС ЛЖд× (1+(ТЗС ЛЖд/КДР), где ТЗС ЛЖс и ЛЖд — толщина ЛЖ в систолу и диастолу, соответственно, интегральные индексы ремоделирования систолический и диастолический: ИСИР = ФВ/ИСд, ИДИР = DecT/ИСд, конечно-диастолическое давление и напряжение стенки ЛЖ (КДД) = 1,06 + 15,15×(Ai×ET_A/Ei×ET_E); (КДНС) = ЕТ А×КДР/4×ТЗС ЛЖд, где Ai и Ei — интегральные скорости пиков А и Е трансмитрального кровотока, ET_A и ET_E – время изгнания А и Е соответственно. Помимо этого рассчитывали показатели, характеризующие адекватность систолической функции конкретной геометрии ЛЖ при нагрузке — ФВ/МСс, ФВ/МСд и МСс/КСОИ, МСд/КДОИ которые отражают степень участия дилатации полости ЛЖ в процессе компенсации его функции. Диастолическая функция оценивалась согласно рекомендациям Американского общества специалистов по ЭхоКГ [23].

Лабораторные исследования включали определение уровня глюкозы (ммоль/л), общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛНП, ЛВП) и триглицеридов (ТГ) (ммоль/л) ферментативным методом на биохимическом анализаторе "Immunochemistry Systems" фирмы "Beckman Coulter" (США). Определение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c, %) методом катионообменной хроматографии низкого давления на автоматическом анализаторе "Glycomat DS5" фирмы "Drew" (Drew Scientific, Великобритания). Всем пациенткам с НТГ проводился пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ).

При статистической обработке результатов исследования использовались компьютерные программы Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США), SPSS 9.1 и Microsoft Office Excel, 2003. Применяли непараметрические методы статистической обработки данных с расчетом медианы, 25 и 75 процентилей; проводился пошаговый многофакторный регрессионный анализ. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Обследованные гр. пациентов были сравнимы по возрасту, уровню систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) (таблица 1).

У пациенток *гр. 1* присутствовала ДЛП (указанная гр. значимо отличалась от ГК уровнями ОХС и ЛНП, ЛВП (таблица 1), При сравнении *гр. 1* и ГК выявлено, что структурно-функциональные характеристики ЛЖ сердца значимо не различались. Статистически значимые отличия обнаружены лишь в величине ФВ (67,54±7,86 в ГК и 70,59±5,07 в *гр. 1*, p<0,025) и КСОИ [18,63 (15,9; 21,17) и 18,95 (13,95;

Таблица 1

Характеристики исследуемых групп

	ГК (n=100)	Гр. 1 (n=37)	Гр. 2 (n=93)	Гр. 3 (n=15)	Гр.4 (n=22)	p
Возраст, лет	47,16±9,36	51,78±8,84	48,14±10,38	52,13±7,87	48,79±7,95	-
Рост, см	162,1±6,04	163,75±5,24	162,87±6,1	163,93±6,02	161,32±5,12	-
Вес, кг	71,14±12,01	67,68±8,38	90,15±14,79	86,96±15,29	85,08±16,9	<0,05*
ОТ, см	81,11±11,01	82,57±11,52	104,84±15,92	103,2±7,41	103,21±11,12	<0,05*
САД, мм рт.ст.	156,87±19,79	155,7±19,74	155,68±23,29	162,4±23,31	150,84±20,98	-
ДАД, мм рт.ст.	94,87±9,62	93,56±11,04	94,43±13,58	95,8±17,64	90,32±9,83	-
Глюкоза плазмы, ммоль/л	4,39±0,64	4,45±1,08	4,79±0,78	5,84±1,59	6,72±1,24	<0,05**
ОХС плазмы, ммоль/л	4,12±0,82	6,69±1,37	6,16±1,27	6,6±1,38	6,42±1,49	<0,05***
ТГ, ммоль/л	1,03±0,42	1,35±0,48	1,61±0,69	1,42±0,46	2,62±1,14	-
ЛВП, ммоль/л	1,98±0,56	1,51±0,5	1,36±0,46	1,47±0,46	0,98±0,34	-
ЛНП, ммоль/л	2,43±0,82	3,96±1,51	3,55±1,46	4,03±1,45	4,22±1,23	<0,05***

Примечание: * — статистически значимые различия межу ГК и *гр. 2-4;* ** — статистически значимые различия межу ГК и *гр. 1,2 и 3,4.* *** — статистически значимые различия межу ГК и *гр. 1-4.*

Таблица 2

Структурные и функциональные характеристики ЛЖ

	ГК (n=100)	Гр. 2 (n=93)	Гр. 3 (n=15)	Гр. 4 (n=22)	p
КДО, мл	103 (93; 117)	108 (97.34; 127)	117 (109; 130)	111 (92,45; 141)	0,05 3
КСО, мл	32,5 (28; 38)	37 (31; 44.13)	36 (31; 45)	44,13 (28; 59)	0,02 2,4
УО, мл	68,5 (61,5; 79)	72 (62.51; 81)	77 (68; 95)	65,38 (58,42; 80)	-
КДОИ	58,61 (52,24; 66,69)	66,78 (61,48; 75,49)	75,36 (66,71; 84,75)	65,06 (58,68; 80,26)	0,05 2,3,4
КСОИ	18,63 (15,9; 21,17)	22,28 (19,42; 25,88)	24,23 (19,89; 27,09)	27,08 (19,44; 37,44)	0,05 2,3,4
УОИ	40,1 (34,52; 45,23)	44,23 (40,04; 51,2)	50,82 (40,87; 57,51)	40,27 (36,02; 50,48)	0,05 2,3
Нс, мм	63 (57,5; 66)	65 (62; 68)	62 (55; 66)	60 (59; 62)	0,02 2
Нд, мм	73 (68; 76)	75 (72; 79)	71 (62; 76)	71 (71;73)	0,02 2
КСР, мм	29 (27; 31)	31 (29; 33)	31 (30; 33)	32 (28; 35)	0,001 2,3,4
КДР, мм	47 (45; 49)	48 (46; 52)	51 (49; 52)	49 (45; 54)	0,02 2,3
ФВ, %	68,3 (65; 71;5)	66 (62.5; 70.45)	66,3 (62,9; 70)	62 (55,69; 70,3)	0,05 2,4
МЖПд, мм	9 (8; 10)	10 (8.1; 10,5)	10 (8; 11)	10 (7; 10,2)	0,02 2
ТЗС ЛЖд, мм	9 (8; 10)	10 (9; 10.5)	10 (9; 10)	9,1 (7; 10,1)	-
ТЗС ЛЖс, мм	15 (14; 16)	14 (10,6; 16)	14 (13; 16)	10,7 (10,2; 13)	0,02 2,4
Ei, м/с	0,69 (0,58; 0,84)	0,65 (0.54; 0,8)	0,61 (0,49; 0,87)	0,54 (0,47; 0,7)	-
Ai, м/с	0,69 (0, 59; 0,8)	0,71 (0.56; 0,8)	0,8 (0,64; 0,91)	0,64 (0,6; 0,76)	-
ETe, мс	219 (192; 249)	221 (199; 249)	235 (192; 262)	235 (230; 242)	-
ETa, мс	142 (133; 157)	142 (133; 157)	139 (135; 160)	139 (136; 142)	-
IVRT, мс	78 (64; 89)	85 (73; 97,5)	86 (80; 100)	90 (80; 104)	0,01 2,4
DecT, мс	199 (176; 220)	206 (174.5; 228)	214 (192; 242)	220 (198; 240)	0,01 4
E/A	0,95 (0,81; 1,29)	0,84 (0,74; 1.27)	0,69 (0,58; 1,17)	0,73 (0,66; 1,24)	0,001 3,4

Примечание: достоверные различия: 2 — между *гр. 2* и ГК; 3 — между *гр. 3* и ГК; 4 — между *гр. 4* и ГК; МЖПд — межжелудочковая перегородка в диастолу.

22,62) соответственно (p<0,025)]. Однако, поскольку названные величины находились в пределах нормы, можно считать, что изолированная ДЛП у пациенток с АГ не приводит к существенным нарушениям геометрии и показателей ремоделирования ЛЖ. Статистически достоверное, в сравнении с ГК, снижение ФВ у больных АГ и ДЛП также не является клинически значимым.

Пациентки с различными составляющими МС имели статистически достоверные, в сравнении с ГК, отличия ЭхоКГ показателей (таблица 2), в виде увеличения линейных размеров ЛЖ, его объемов и ухудшения его диастолической функции: в *гр. 2* были большими величины КСР, КДР, Нс и Нд, КСО, ТМЖПд. При этом было установлено (таблица 3), что увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ сопровождается снижением ТЗСЛЖ в систолу, снижением ФВ и нарастанием МСс. Также было отмечено статистически достоверное снижение показателя ФВ/МСс, демонстрирующее адекватность МСс выбросу. Обращало на себя внимание то, что снижение систолической функции ЛЖ в этой гр. больных сопровождалось нарастанием ригидных свойств ЛЖ [увеличение КДНС от (15576,25 (13765,75; 18003,5) в ГК до 18055 (14950; 20724) в *гр. 2*; p=0,05] и формированием ДД ЛЖ (увеличение времени изо-

Таблица 3

Структурные и функциональные характеристики ЛЖ

	ГК (n=100)	Гр. 2 (n=93)	Гр. 3 (n=15)	Гр. 4 (n=22)	p
ММЛЖ, г	177,85 (155,6; 211,64)	211,98 (172,16; 234,35)	219,28 (203,68; 241,93)	177,85 (147,57; 228,27)	0,05 2,3
ИММЛЖ, г/м^2	100,57 (89,86; 121,19)	125,35 (103; 148,67)	135,09 (114,92; 156,28)	118,73 (92; 134,07)	0,05 2,3,4
ИММЛЖр^{2,7}, г/м^{2,7}	47,27 (42,63; 57,51)	80,32 (63,66; 90,52)	56,73 (48,84; 68,01)	52,7 (38,81; 58,17)	0,03 2,3
ИСс	0,47 (0,43; 0,5)	0,48 (0,43; 0,53)	0,48 (0,45; 0,65)	0,49 (0,47; 0,5)	-
ИСд	0,65 (0,61; 0,71)	0,66 (0,62; 0,7)	0,69 (0,65; 0,84)	0,68 (0,62; 0,68)	0,05 3
МСс, дин/см^2	146,64 (133,71; 166,62)	170,21 (144,52; 187,71)	166,09 (151,22; 196,39)	195,65 (164,16; 218,78)	0,01 2,3,4
МСд, дин/см^2	186,57 (166,93; 213,58)	181,83 (164,15; 201,91)	197,67 (162,35; 221,92)	186,01 (162,59; 228,19)	-
КДД	11,41 (8,32; 14,5)	12,25 (9,02; 14,78)	13,88 (8,53; 16,27)	13,88 (10,52; 16,07)	-
КДНС	15576,25 (13765.75; 18003.5)	18055 (14950; 20724)	17630 (14945; 18933,75)	14580 (12852; 18348)	0,05 2,3
ИСИР	104,87 (94,88; 112,32)	102,18 (93,6; 114,9)	98,67 (77,11; 106,69)	107,55 (95,53; 109,46)	0,05 3
ИДИР	302,04 (243,08; 352,5)	320,17 (282,48; 359,69)	288,49 (257,92; 331,16)	321,33 (321,2; 323,31)	-
ОТС	0,4 (0,35; 0,43)	0,4 (0,36; 0,43)	0,4 (0,35; 0,43)	0,42 (0,29; 0,43)	-
МСс/КСОИ	8,06 (7,05; 9,78)	7,49 (6,41; 8,96)	7,35 (5,77; 8,89)	7,69 (6,17; 9,03)	-
МСд/КДОИ	3,31 (2,87; 3,59)	2,71 (2,28; 3,12)	2,61 (2,19; 3,08)	2,69 (2,41; 3,47)	-
ФВ/МСс	0,46 (0,38; 0,54)	0,39 (0,34; 0,47)	0,39 (0,33; 0,48)	0,31 (0,26; 0,42)	0,05 2,4
ФВ/МСд	0,36 (0,32; 0,4)	0,37 (0,32; 0,4)	0,34 (0,3; 0,38)	0,34 (0,25; 0,41)	-

Примечание: достоверные различия: 2 — между гр. 2 и ГК; 3 — между гр. 3 и ГК; 4 — между гр. 4 и ГК.

Таблица 4

Корреляционные связи между уровнем HbA1c и параметрами ремоделирования сердца

	R (Spearman)
HbA1c & ММЛЖ	0,11
HbA1c & ИММЛЖ	0,07
HbA1c & ИММЛЖр	0,06
HbA1c & МСс	0,46*
HbA1c & МСд	0,23
HbA1c & ОТС	-0,002
HbA1c & МСс/КСОИ	-0,06
HbA1c & МСд/КДОИ	0,008
HbA1c & ФВ/МСс	-0,38*
HbA1c & ФВ/МСд	-0,28

Примечание: * — p<0,01.

волюмического расслабления [IVRT = 78 (64; 89) мс в ГК и 85 (73; 97,5) мс в *гр. 2*, p=0,01]. Таким образом, установленные особенности гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) у пациентов с АО без нарушений углеводного обмена, страдающих АГ + ДЛП, свидетельствуют о "непродуктивности" ГЛЖ и патологической направленности процесса ремоделирования сердца.

Процесс ремоделирования ЛЖ у пациентов с МС, имевших НТГ (АО + АГ + ДЛП + НТГ — *гр. 3*) характеризовался еще большей негативностью: увеличением линейных размеров и объемов: КСР, КДР, КДО и индексированных к площади поверхности тела объемов (таблица 3). Еще более значимая ГЛЖ [ММЛЖ = 219,28 (203,68; 241,93) г vs 177,85 (155,6; 211,64) г в ГК, p=0,05; ИММЛЖ = 135,09 (114,92; 156,28) г/м^2 vs 100,57 (89,86; 121,19) г/м^2 соответственно, p=0,05; ИММЛЖ/р^{2,7} = 56,73 (48,84; 68,01) г/м^{2,7} vs 47,27 (42,63; 57,51) г/м^{2,7}; p=0,03] была сопряжена с нарастанием диастолической сферичности ЛЖ, более значимой ДД ЛЖ и снижением ИСИР.

В *гр. 4* (женщины с АГ + ДЛП + АО и впервые выявленным СД-2) ДД характеризовалась наибольшей выраженностью: были статистически значимо снижены как IVRT, E/A, так и DecT. У пациенток с впервые выявленным СД-2 была существенно более низкой, чем в ГК, ФВ. Анализируя структурные особенности миокарда ЛЖ в этой гр., также отметили увеличение КСР, КСО, КДОИ. При этом значения ММЛЖ и ИММЛЖ/р^{2,7} не имели статистически значимых отличий от ГК (таблица 3), несмотря на то, что последний показатель считается более чувствительным в диагностике ГЛЖ у пациентов с избыточным весом и Ож [20]. Логично полагая, что полученный результат мог быть связан с тем, что тяжесть состояния пациенток этой гр. периодически побуждала их к самостоятельному, более или менее длительному приему каких-либо лекарственных препаратов, способных влиять на изучавшиеся показатели, был проведен более детальный расспрос пациентов, подтвердивший предположение. Установив данный

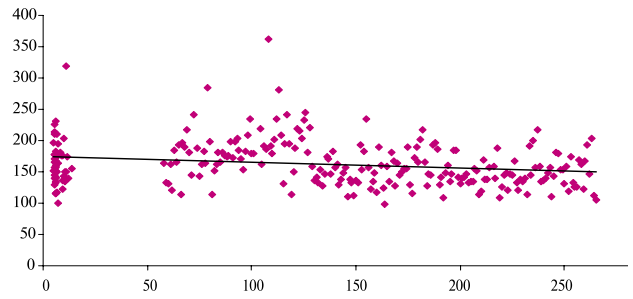


Рис. 1 Корреляционные связи уровня HbA1c и МСс.

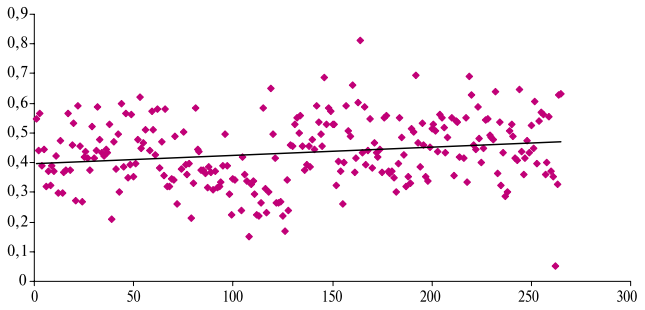


Рис. 2 Корреляционные связи уровня HbA1c и ФВ/МСс

факт и исключив из анализа результатов пациенток, ситуационно принимавших ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или β-адреноблокаторы (β-АБ) для снижения АД, получили статистически достоверное отличие ИММЛЖ [118,73 (92; 134,07) vs 100,57 (89,86; 121,19) в ГК; p=0,05]. Было высказано предположение, что даже нерегулярное, лечение ИАПФ или β-АБ могло оказать "антиремоделирующее" влияние. В то же время, установленное максимальное значение МСс в *гр. 4* при наименьшем систолическом утолщении ЗСЛЖ и ФВ свидетельствуют о изначально дезадаптивном характере процессов структурно-функциональной перестройки ЛЖ у пациенток с МС в дебюте СД-2.

При пошаговом множественном регрессионном анализе, в указанных гр. с учетом возраста, гликемии, АД и Ож, был выявлен ряд значимых закономерностей.

Снижение ФВ оказалось ассоциированным с ОТ — интегральным показателем АО и инсулинорезистентности (ИР) (R^2 = 0,069; β = -0,26; p = 0,003;) и ЧСС — общеизвестным предиктором продолжительности жизни и частоты сердечно-сосудистых катастроф (R^2 = 0,12; β = -0,23; p=0,007). Указанные данные требуют пристального внимания в отношении лечения больных с МС.

Увеличение ИММЛЖр оказалось ассоциированным с САД (R^2 =0,11; β=0,33; p=0,0001) и возрастом (R^2 =0,16; β=0,23; p=0,008).

Нарастание МСс оказалось логично зависимым от САД (R^2 =0,11; β=0,33; p=0,0001), но также выявлена взаимосвязь МС от уровня глюкозы плазмы (R^2 =0,2; β=0,31; p=0,0001).

Для показателя ФВ/МСс (адекватность систолической функции нагрузке) взаимозависимыми являются уровень глюкозы плазмы (R^2=0,09; β=-0,34; p=0,01), ИМТ (R^2=0,15; β = -0,23; p=0,02) и САД (R^2 =0,19; β= -0,21; p=0,03).

Значение показателя, характеризующего степень участия дилатации полости ЛЖ в процессе компенсации гемодинамики (МСс/КСОИ) было ассоциировано с ИМТ (R^2=0,32; β=0,57; p=0,001) и уровнем глюкозы плазмы (R^2 =0,37; β=0,25; p=0,004). Нарастание МСс/КСОИ отражает также раннюю тенденцию к дилатации полости для поддержания адекватного выброса, и обратная связь его с уровнем глюкозы весьма демонстративна. Логично полагать, что именно ИР, лежащая в основе формирования АО и нарушений углеводного обмена, является важным фактором нарастания МСс, дезадаптивного ремоделирования камеры, снижения насосной функции сердца и вносит наиболее существенный вклад в раннее развитие СН у данной категории больных с МС.

Для подтверждения этой гипотезы проанализировали корреляционные отношения между уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c), являющегося интегрированным показателем компенсации углеводного обмена, и параметрами ремоделирования сердца у больных с МС (*гр. 2-4*), и это позволило выявить тесную связь между уровнем HbA1c и МСс (r=0,46, p<0,01) [таблица 4, рисунок 1], а также тесную отрицательную взаимосвязь этого показателя с ФВ/МСс (r = -0,38, p<0,01) [рисунок 2].

Таким образом, каким бы сомнениям не подвергалось понятие "метаболический синдром" [22, 23], результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что при МС ремоделирование сердца носит принципиально иной характер, нежели у пациенток с АГ в сочетании с ДЛП. Нарушения углеводного обмена ассоциируются с наиболее неблагоприятными сдвигами в характере ремоделирования ЛЖ сердца.

Выводы

У женщин с различными комбинациями составляющих МС нарушения структуры и функции сердца разнородны.

При МС ремоделирование сердца имеет принципиально иной характер, нежели у пациенток, страдающих АГ в сочетании с ДЛП.

Нарушение углеводного обмена вносит более весомый негативный вклад в процесс патологического ремоделирования сердца, нежели ДЛП.

ИР, ассоциирующаяся с величинами ОТ и гликемии натощак, служит фактором, провоцирующим нарастание МСс и снижения ФВ.

Повышение ИМТ, уровня глюкозы сыворотки крови и HbA1c при МС ассоциированы, по результатам исследования, с ухудшением систолической функции сердца (нарастание МСс, снижение ФВ) и более ранним развитием СН.

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. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. Hypertension 2007; 49: 40-7.
3. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. Diabetes 2002; 51: 3120-7.
4. Resnick HE, Hones K, Ruotolo G, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. Diabetes Care 2003; 26: 861-7.
5. Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, et al. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. Diabetes Care 2005; 28: 2013-8.
6. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. The Framingham Heart Study. JAMA 2002; 287: 1003-10.
7. Шляхто Е.В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни. Сердце 2002; 1(5): 232-4.
8. 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.
9. Eberly LE, Prineas R, Cohen JD, et al. Metabolic Syndrome: Risk factor distribution and 18-year mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 2006; 29(1): 123-30.
10. Ingelsson E, Arnlov J, Lind L, Sundstrom J. The metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. Heart 2006; 12: 106-12.
11. Aijaz B. Abnormal Cardiac Structure and Function in the Metabolic Syndrome: A Population-Based Study. Mayo Clin Proc 2008; 83: 1350-7.
12. Александров Ан.А., Поддубская Е.А., Кухаренко С.С. и др. Геометрия левого желудочка, артериальная гипертония и ожирение: поиск новых путей профилактики. Профил забол укреп здор. Москва "Медиасфера" 2003; 5: 6-11.
13. Pohost GM, Dell'Italia LJ, Kortright E, et al. Marked Regional Left Ventricular Heterogeneity in Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy Patients: A Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Cardiovascular Magnetic Resonance and Echocardiographic Substudy. Hypertension 2008; 52: 279-86.
14. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. JACC 2004; 43: 1817-22.
15. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. Circulation 2004; 110: 1245-50.
16. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, et al. Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. Circulation 2004; 110: 1251-7.
17. Wilson PW, Kannell WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. Arch Intern Med 1999; 159: 1104-9.
18. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. Guidelines. Eur J Echocardiography 2006; 7: 79-108.
19. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. Circulation 1977; 55: 613-8.
20. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am J CardioL 1986; 57: 450-8.
21. Devereux RB. Evaluation of cardiac structure and function by echocardiography and other noninvasive techniques. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, Treatment. New York, NY: Raven Press Publishers 1990; 1479-92.
22. Simone G de, Devereux RB, Roman MJ, et al. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. Hypertension 1994; 23: 600-6.
23. Nagueh ShF, Appleton ChP, Gillebert ThC, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. J Am Soc Echocardiog 2009; 22 (2): 107-33.
24. Gale EAM. Should we dump the metabolic syndrome?: Yes BMJ 2008; 336: 640-1.
25. Kahn R. Metabolic Syndrome: Is It a Syndrome? Does It Matter? Circulation 2007; 115: 1806-11.
26. Мамедов М.Н. Опыт комбинированной антигипертензивной терапии у больных с метаболическим синдромом. РКЖ 2006; 4(60): 69-74.

Поступила 01/07-2009

Постпрандиальная гиперлипидемия как фактор коронарного атеросклероза у больных с метаболическим синдромом, возможность коррекции розувастатином

Т.В. Кровякова*, П.А. Лебедев

ГОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет. Самара, Россия

Postprandial hyperlipidemia as a coronary atherosclerosis factor in patients with metabolic syndrome; corrective potential of rosuvastatin therapy

T.V. Krovyakova*, P.A. Lebedev

Samara State Medical University. Samara, Russia

Цель. Определить атерогенную роль постпрандиальной гиперлипемии (ППГ) и эндотелиальной дисфункции (ЭД) в развитии коронароангиосклероза у больных ишемической болезнью сердца и с метаболическим синдромом (ИБС+МС) и эффективности розувастатина в коррекции этих факторов.
Материал и методы. На первом этапе в исследование включены 18 лиц без клинических проявлений ИБС и МС — контрольная группа (ГК) и 52 пациента с ИБС+МС. По результатам коронароангиографии пациенты с ИБС+МС разделены на 2 группы (гр.): I (n=27) — с умеренным поражением коронарных артерий (КА), с индексом стенозов 1-4 балла и II (n=25) — с выраженным поражением КА, с индексом стенозов 5-16 балла. Во всех гр. проводили стандартную жировую нагрузку (ЖН) и определяли реактивность периферических артерий с помощью фотоплетизмографии натощак и через 6 ч после ЖН. На втором этапе включены 21 пациент ИБС+МС для оценки влияния розувастатина в дозе 10 мг/сут. на показатели гиперлипидемии и ЭД натощак и в постпрандиальный период.
Результаты. На первом этапе показано, что прием пищевых жиров у лиц ГК и больных ИБС+МС стимулировал развитие различной ППГ. При этом у больных I и II гр., но не у лиц ГК, имела место выраженная и продолжительная ППГ, характеризующаяся увеличением триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и уменьшением липропротеинов высокой плотности Было отмечено снижение показателя функции эндотелия (ФЭ) во всех 3 гр., приводящее к вазоспастической реакции у лиц I и II гр. Терапия розувастатином положительно повлияла на показатели общего холестерина, ТГ, ЛНП натощак и в постпрандиальный период и на эндотелий-зависимую вазодилатацию через 6 ч после ЖН.
Заключение. Феномену ППГ свойственны высокая атерогенность, связь с ЭД периферических артерий и коронароангиосклерозом. Фотоплетизмографический контроль позволяет неинвазивно с высокой достоверностью выделить больных с более выраженным поражением КА. Лечение розувастатином положительно влияет на показатели липидного спектра натощак и в постпрандиальный период, а также улучшает ФЭ в постпрандиальный период.

Ключевые слова: ИБС, метаболический синдром, постпрандиальная гиперлипидемия, жировая нагрузка, эндотелий-зависимая вазодилатация, розувастатин.

Aim. To investigate the atherogenic role of postprandial hyperlipidemia (PPH) and endothelial dysfunction (ED) in the development of coronary angiosclerosis in patients with coronary heart disease (CHD) and metabolic syndrome (MS); to study the effectiveness of rosuvastatin in the correction of these factors.
Material and methods. The first study phase included 18 CHD and MS-free participants (control group, CG) and 52 patients with CHD and MS. Based on the coronary angiography (CAG) results, the patients with CHD and MS were divided into 2 groups: Group I (n=27) with moderate coronary artery (CA) stenosis (1-4 points), and Group II (n=25) with severe CA stenosis (5-16 points). All participants received a standard lipid load (LL), and peripheral artery reactivity was assessed by photoplethysmography at fasting state and 6 hours after LL. The second study

©Коллектив авторов, 2010
e-mail: t.krovyakova82@bk.ru
lebedcard@rambler.ru
Тел.: 8 960 828 86 36; (846) 956 56 42

[Кровякова Т.В. (*контактное лицо) — очный аспирант кафедры терапии ИПО, Лебедев П.А. — заведующий кафедрой].

phase included 21 patients with CHD and MS, to investigate the effects of rosuvastatin (10 mg/d) on fasting and PPH and ED.

Results. The results of the first study phase demonstrated that in controls and patients with CHD and MS, LL resulted in different types of PPH. In Groups I and II, but not in controls, substantial and long-lasting PPH manifested in increased levels of triglycerides (TG) and low-density lipoproteins (LDL), as well as in decreased levels of high-density lipoproteins (HDL). In addition, decreased endothelial function (EF) was observed in all three groups, with vasospastic reaction in Groups I and II. Rosuvastatin therapy improved the fasting and postprandial levels of total cholesterol (TCH), TG, LDL, and also improved endothelium-dependent vasodilatation 6 hours after LL.

Conclusion. PPH phenomenon is characterised by high atherogenic potential and linked to peripheral artery ED and coronary angiosclerosis. Photoplethysmography is a non-invasive, reliable method for identifying the patients with severe CA stenosis. Rosuvastatin therapy (10 mg/d) improves fasting and postprandial lipid levels, as well as postprandial EF.

Key words: Coronary heart disease, metabolic syndrome, postprandial hyperlipidemia, lipid load, endothelium-dependent vasodilatation, rosuvastatin.

Гиперхолестеринемия (ГХС), гипертриглицеридемия (ГТГ), определяемые натощак, являются доказанными факторами риска атеросклероза артерий жизненно важных органов [1]. Известно, что ~ ⅓ больных с клинически выраженным атеросклерозом, в т.ч. коронарных артерий (КА), имеют показатели атерогенных фракций липидов и липопротеинов (ЛП) в пределах нормальных значений [2]. Этот факт не свидетельствует о нормальном состоянии у них липид-транспортной системы (ЛТС) крови, поскольку в обычной практике не тестируются эффекты экзогенных жиров на показатели липидного спектра (ЛС). В настоящий момент известно, что после приема жирной пищи развивается постпрандиальная липемия, определяемая как степень и продолжительность повышения главным образом уровня триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови в ответ на жировую нагрузку (ЖН) [3,4]. Литература свидетельствует о наиболее неблагоприятном атерогенном влиянии экзогенных жиров, вызывающих феномен постпрандиальной гиперлипемии (ППГ), у больных ишемической болезнью сердца и с метаболическим синдромом (ИБС+МС) [1,5].

С другой стороны, функция сосудистого эндотелия определяет возможность атерогенных липидов проникать в интиму артерий и образовывать атеросклеротические бляшки. Причем степень выраженности эндотелиальной дисфункции (ЭД) периферических артерий соответствует тяжести коронарного дефицита. В ряде зарубежных исследований выявлена высокодостоверная корреляция между нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) и индексом стенозирования КА по данным коронароангиографии (КАГ) [6-8]. Недостаточно исследованными являются зависимость ЭД от выраженности ППГ, а также влияние гиполипидемических препаратов (статинов) на постпрандиальные показатели ЛС и ЭЗВД.

Целью исследования явилось определение атерогенной роли ППГ и ЭД в развитии коронароангиосклероза у больных ИБС и с МС и эффективности розувастатина в коррекции этих факторов.

Материал и методы

На первом этапе работы в исследование были включены 18 пациентов (средний возраст 47,21±2,21 лет) без проявлений ИБС и МС (группа контроля — ГК) и 52 пациента с хроническими формами ИБС и проявлениями МС, критериями диагностики которого явились наличие центрального ожирения с окружностью талии > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин и 2 дополнительных критериев из следующих: артериальная гипертония (АГ) — АД ≥ 130 и 85 мм рт. ст.; повышение уровня ТГ ≥1,7 ммоль/л; снижение липопротеинов высокой плотности (ЛВП)<1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин; повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛНП) > 3,0 ммоль/л; гипергликемия натощак — глюкоза плазмы крови ≥6,1 ммоль/л, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) — глюкоза плазмы крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах ≥7,8 и ≤11,1 ммоль/л [1]. В группе (гр.) больных были выявлены: АГ II степени (ст.) — у 11,5 %, АГ III ст. — у 84,6 %, НТГ — у 26 %, сахарный диабет типа 2 (СД-2) — у 31 % пациентов. В гр. больных ИБС+МС была выполнена КАГ с многопроекционным контрастированием КА и оценкой поражения коронарного русла по суммарному индексу стенозов (СИС) — модифицированный индекс Gensini G., 1978 [9]. Учитывали степень уменьшения просвета 15 основных сегментов КА (рекомендации Американской ассоциации сердца, 1975): ствол левой КА, проксимальные, средние и дистальные сегменты 3 магистральных артерий: правая КА, передняя межжелудочковая и огибающая ветви, септальные, первая и вторая диагональные ветви передней нисходящей КА, КА тупого края, заднебоковая и задненисходящая артерии. Оценке 1 балл соответствовало сужение просвета < 50 % от диаметра, 2 балла — на 50-74 %, 3 балла — на 75-99 % и 4 балла — на 100 %. Сумма баллов, полученная при оценке поражения КА, представляла коронарный СИС для каждого больного. По результатам оценки поражения коронарного русла все пациенты с ИБС + МС были разделены на 2 гр.: в I гр. – 27 больных с СИС 1-4 баллов (средний возраст 54,63±1,23 лет), во II — 25 больных с СИС 5-16 баллов (средний возраст 56,60±1,46 лет). Больные I и II гр. имели большее значение индекса массы тела (ИМТ) — 31,35±0,88 кг/м² и 31,45±0,68 кг/м², соответственно, по сравнению с ГК, где ИМТ составил 23,47±0,54 кг/м².

Таблица 1

Показатели ЛС крови и ЭД исходно (1) и после ЖН (2) в обследованных гр. (M±m)

Показатель		ГК (n= 18)	Больные ИБС+МС	
			I гр. (n=27)	II гр. (n=25)
ОХС (ммоль/л)	1	4,97+0,19	5,22+0,25	5,97+0,28##
	2	4,63+0,21	5,51+0,23**	6,42+0,19###
ТГ (ммоль/л)	1	1,25+0,10	1,91+0,16***	2,19+0,14###
	2	1,27+0,12	3,61+0,20***	4,48+0,19###
ЛВП (ммоль/л)	1	1,54+0,18	1,33+0,06	1,22+0,06#
	2	2,04+0,30	1,07+0,05***	0,91+0,04###
ЛНП (ммоль/л)	1	3,04+0,29	3,90+0,24*	4,62+0,23###
	2	2,52+0,26	5,51+0,23***	6,70+0,20###
ИА	1	2,64+0,32	3,86+0,32**	4,87+0,28###
	2	1,86+0,27	4,35+0,30***	6,49+0,48###
ПФЭ (%)	1	16,56+1,51	7,76+1,05***	1,09+1,31###
	2	10,20+1,27	-4,13+1,33***	-14,08+1,67###

Примечание: *- p<0,05; **- p<0,01; ***- p<0,001- в сравнении с исходными показателями ГК; #- p<0,05; ##- p<0,01; ### — p<0,001- в сравнении с исходными показателями ГК.

Пациентам ГК для исключения атеросклеротического поражения артерий было выполнено цветовое дуплексное сканирование брахиоцефального ствола с расчетом толщины комплекса интима-медиа (КИМ) (среднее значение — 0,77±0,02 мм) и велоэргометрическая проба, в ходе которой был исключен ишемический тип реакции.

Критерии исключения: острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, оперативные вмешательства на сосудах сердца в последние 6 мес.; тяжелые нарушения ритма и проводимости; тяжелые сопутствующие заболевания в стадии обострения; хронический алкоголизм; прием любого гиполипидемического препарата в течение 2 нед. до исследования.

Всем пациентам проводилась стандартная жировая нагрузка (ЖН) по методике [2,10,], в качестве которой использовали завтрак, содержащий сливочное масло, изготовленное по ГОСТу, из расчета 1 г на 1 кг массы тела (≈ 90,45±1,99 г). Средняя энергетическая ценность ЖН составила ≈ 700 ккал.

Взятие образцов крови и их исследование проводили натощак (через 12 ч после последнего приема пищи) и через 6 ч после ЖН. В течение исследования обследуемые не принимали пищу.

В обеих гр. определяли показатели ЛС: общий холестерин (ОХС), ТГ, ЛВП, ЛНП на биохимическом анализаторе ARCHITECT C 8000 (США). Индекс атерогенности (ИА) рассчитывался по формуле: ИА = (ЛНП + ТГ/2,18) / ЛВП.

Реактивность периферических артерий определяли до и после теста с ЖН с помощью фотоплетизмографии (ФПГ). Данный метод представляет собой регистрацию объемной пульсовой волны с пальца верхней конечности с последующим компьютерным анализом. Показатель функции эндотелия (ПФЭ) оценивали по оригинальной методике [11], заключающейся в анализе динамики относительной амплитуды отраженной волны при регистрации пальцевой ФПГ на 3 мин фазы реактивной гиперемии в ходе пробы с ишемией верхней конечности.

На втором этапе изучали влияние розувастатина на показатели ЛС крови и на ЭЗВД натощак и в постпрандиальный период у больных ИБС+МС. В исследование включили 21 пациента: 9 женщин и 12 мужчин, средний возраст 54,10±1,42 лет) [1]. 6 пациентов в анамнезе имели ИМ, у 9 пациентов АГ, 11 больных в прошлом перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), 4 пациента наблюдались с диагнозом СД-2. ИМТ – 30,69±0,81 кг/м².

Всем пациентам назначали розувастатин в дозе 10 мг/сут. для однократного приема; доза препарата не изменялась в течение исследования. На протяжении всего времени приема статина больные соблюдали гиполипидемическую диету. Как и на первом этапе, всем пациентам проводили тест с ЖН [2,10] и определение показателей ЛС и ПФЭ [11] натощак и через 6 ч после ЖН до и через 3 мес. после лечения розувастатином. ХС-не-ЛВП определяли вычитанием ЛВП из ОХС. Также рассчитывали индексы ОХС/ЛВП и ТГ/ЛВП [16].

Для оценки достоверности изменений использовали *t*-критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты первого этапа работы представлены в таблице 1.

У больных I и II гр. выявлены достоверно более высокие уровни атерогенных липидов (ЛНП, ТГ) натощак при более низком уровне антиатерогенного ЛВП, по сравнению с лицами из ГК. В I и II гр. исходные уровни ОХС, ТГ, ЛВП достоверно не отличались, хотя уровни ЛНП и ИА были достоверно выше, особенно в гр. с большим поражением КА (II гр.). Выраженность ГХС натощак в этих гр. можно охарактеризовать как умеренную [1].

В работе определяли постпрандиальные показатели через 6 ч после ЖН, поскольку этот период представляется наиболее информативным. Прирост ТГ, ЛНП в раннюю постпрандиальную фазу является физиологичным, сопровождаясь довольно быстрой нормализацией

Таблица 2

Динамика показателей ЛС крови натощак (1) и после ЖН (2) исходно и после лечения розувастатином в дозе 10 мг/сут. у больных ИБС (M±m)

Показатель		До лечения	После лечения (3 мес.)	p
ОХС (ммоль/л)	1	6,38+0,23	4,54+0,20***	p<0,001
	2	6,01+0,30	4,38+0,19***	p<0,001
ТГ (ммоль/л)	1	2,50+0,23	1,60+0,13**	p<0,01
	2	3,57+0,46	2,14+0,24**	p<0,01
ЛНП (ммоль/л)	1	4,03+0,22	2,57+0,17*	p<0,05
	2	3,20+0,24	2,18+0,17	нд
ЛВП (ммоль/л)	1	1,22+0,04	1,24+0,06	нд
	2	1,19+0,05	1,22+0,07	нд
ИА	1	4,32+0,22	2,71+0,18***	p<0,001
	2	4,12+0,23	2,65+0,16***	p<0,001
ХС-не-ЛВП (ммоль/л)	1	5,19+0,21	3,30+0,18***	p<0,001
	2	4,92+0,28	3,16+0,16***	p<0,001
ОХС/ЛВП	1	5,36+0,22	3,71+0,18***	p<0,001
	2	5,19+0,23	3,65+0,16***	p<0,001
ТГ/ЛВП	1	2,13+0,21	1,33+0,13**	p<0,01
	2	3,37+0,44	1,80+0,21**	p<0,01

Примечание: 1 — натощак, 2 — через 6 ч после ЖН. * — p<0,05; ** — p<001; *** — p<0,001 в сравнении с показателями до лечения, соответственно.

показателей ЛС к 6 ч, что подтверждает отсутствие различий в этот период по сравнению с исходными показателями в ГК. Напротив, у пациентов I и II гр. отмечалось повышение ОХС, ТГ и ХС ЛНП, при достоверном снижении ЛВП во II гр. (p<0,05). При этом показатель ОХС постпрандиально во II гр. достоверно был выше, по сравнению с аналогичным показателем I гр. (p<0,001). Уровень ТГ через 6 ч после теста с ЖН превысил в 2 раза исходный (на 85 % — в I и на 106 % — во II гр.) и составил 3,61±0,20 ммоль/л и 4,48±0,19 ммоль/л, соответственно (p<0,001). Уровень ЛНП и ИА через 6 ч после ЖН достоверно был выше во II гр. по сравнению с I.

ПФЭ исходно в гр. больных ИБС+МС был достоверно ниже в сравнении с ГК и составил 7,76±1,05 % в I и 1,09±1,31 % во II гр. (p<0,001) — нижняя граница нормы ПФЭ 10 %. В постпрандиальный период ПФЭ достоверно снижался во всех 3 гр. по сравнению с исходными показателями, приводя у больных I и II гр. к парадоксальной — вазоспастической реакции и значительному достоверному снижению ПФЭ по сравнению с ГК (p<0,001), в которой наметилась лишь тенденция.

Таким образом, на данном этапе исследования показано, что прием пищевых жиров у здоровых лиц и больных ИБС+МС стимулировал развитие различной по уровню и продолжительности гиперлипемии за счет увеличения фракции ЛП, богатых ТГ, что согласуется с данными других авторов: к 6 ч ЖН у лиц без ИБС концентрация ТГ не только не повышается, а даже несколько снижается; в то время как у больных ИБС уровень ТГ после ЖН достоверно выше, чем у лиц без ИБС [9]. По-видимому, это является результатом как более интенсивного синтеза ЛП, богатых ТГ, в ответ на тест с ЖН и их неэффективного липолиза, так и нарушенного катаболизма этих ЛП из-за сниженной экспрессии апо В-, Е-рецепторов печени [10,12]. У больных с более значимым поражением КА (II гр.) выявлен наиболее высокий уровень показателей ЛС после теста с ЖН, указывающие на низкую толерантность ЛТС к атерогенному воздействию жиров. Следовательно, высокий уровень ЛП, богатых ТГ, и их ремнантов может выступать в роли маркера ангиографически верифицированного коронароангиосклероза, что подтверждается данными 5-летнего исследования [13], установивших положительную связь уровня ЛП, богатых ТГ, с прогрессированием атеромы КА.

Проведенный тест с оценкой ЭЗВД ПА показал, что у лиц I и II гр. имеются признаки ЭД натощак, усугубляющиеся в постпрандиальный период вплоть до 6 ч, в то время как в ГК определялась лишь статистически незначимая тенденция к уменьшению ПФЭ.

Таким образом, атерогенный потенциал определяется не столько показателями ЛС натощак, сколько степенью выраженности и длительностью изменений постпрандиальных показателей атерогенных фракций липидов. Патогенетическое значение этого феномена демонстрирует неблагоприятная динамика ЭЗВД, определяемая выраженностью ППГ.

Взаимосвязь углеводного и липидного обменов при МС очевидна, особенно у лиц в постпрандиальном состоянии [14]. В ее реализации ведущей является инсулинорезистентность (ИР), индуцирующая гиперинсулинемию (ГИ). Результаты исследования показали, что у лиц с абдоминальным ожирением, нормальной толерантностью к глюкозе и ИР выявляются постпрандиальные нарушения в ЛС крови, что объясняется гормонально-метаболическими расстройствами: в условиях ИР снижается клиренс триглицерид-несущих частиц, а, благодаря высокой активности липолиза и активному окислению липидов, угнетается гликолиз и повышается степень выраженности ГИ и ИР, в условиях которых печеночная ткань продолжает синтезировать жирные кислоты, ТГ и др., что поддерживает ГТГ [15].

На втором этапе работы были получены данные, свидетельствующие о том, что у больных ИБС с ГХС натощак лечение розувастатином в дозе 10 мг/сут. привело к достоверному снижению уровня показателей ЛС, определяемых натощак: ОХС на 29 %, ТГ на 36 %, ЛНП на 36 %. ХС-не-ЛВП на фоне терапии снизился на 36 %. Уровень антиатерогенного ХС ЛВП при лечении не менялся. Относительные атерогенные показатели на фоне лечения розувастатином благоприятно снижались: ИА на 37 %, ОХС/ЛВП на 31 % и ЛНП/ЛВП на 38 %. На фоне лечения у больных ИБС отмечалось снижение уровней липидов и ЛП в постпрандиальный период. Постпрандиальные уровни снизились: ОХС на 27 %, ТГ на 36 % и ИА на 36 %. На фоне терапии в постпрандиальной сыворотке снижался ХС-не-ЛВП на 36 %. Относительные атерогенные показатели в постпрандиальный период на фоне лечения также снижались: ОХС/ЛВП на 30 %, ЛНП/ЛВП на 31 %. ЛВП через 6 ч после ЖН достоверно не отличались. Увеличение уровня ТГ к 6 ч после ЖН происходило и до, и после лечения на 43 % и на 34 %, соответственно, без достоверных отличий. В то же время после 12-недельного приема розувастатина абсолютные значения ТГ через 6 ч после ЖН достоверно снижались на 40 % ($p<0,01$) по сравнению с показателями до лечения.

Исходя из положения об ответственности липопротеинлиполиза за реципрокные взаимоотношения концентраций ТГ и ЛВП у больных ИБС, как натощак, так и после ЖН в анализ включено отношение ТГ/ЛВП [16]. Это соотношение рассматривается как показатель активности липопротеинлиполиза ЛП, богатых ТГ, повышение скорости которого сочетается с повышением уровня ЛВП. На фоне лечения розувастатином отмечалось снижение средней величины отношения ТГ/ЛВП по сравнению с показателем до лечения на 38 % ($p<0,01$) натощак и на 47 % ($p<0,01$) в постпрандиальный период, что, вероятно, связано с увеличением скорости липопротеинлиполиза ЛП, богатых ТГ.

Таким образом, гиполипидемическая терапия больных ИБС привела к достоверному снижению ОХС, ТГ и ИА, как натощак, так и в постпрандиальный период. ХС ЛНП натощак достоверно снижался на фоне лечения, однако через 6 ч после ЖН имелась лишь тенденция к его снижению. Полученные результаты соответствуют данным завершившихся клинических исследований, доказавших высокую эффективность розувастатина в снижении уровня ОХС на 35 %, ЛНП на 40 %, ТГ на 23 %, измеренных натощак, и дополняют их [17,18].

ПФЭ исходно составил 3,13±1,94 %, что ниже нормы (в норме ПФЭ > 10 %), а через 6 ч после ЖН ПФЭ уменьшался на 38 %, достигая значения -1,94±1,26 %. После терапии ПФЭ исходно увеличился на 131 % и составил 7,22±1,75 %, а постпрандиальный уровень ПФЭ увеличился на 22 %, составив 2,46±0,60 %.

Таким образом, ПФЭ, определяемый натощак, на фоне лечения розувастатином имел тенденцию к улучшению, подтверждая результаты исследования влияния 3-месячного курса лечения розувастатином на ЭЗВД ПА ультразвуковым методом [19].

В постпрандиальный период ПФЭ достоверно увеличивался на фоне лечения розувастатином, хотя в доступной литературе не обнаружили данных о влиянии розувастатина на ЭЗВД в этот период. Таким образом, влияние розувастатина на экзогенные ЛП и на ЭД являются важными механизмами антиатерогенной направленности действия препарата.

Выводы

У здоровых лиц и больных ИБС+МС ЖН вызывает разнонаправленные изменения ЛС, фиксируемые через 6ч. Постпрандиальные показатели ЛС у больных ИБС+МС характеризуются ГТГ, увеличением ЛНП и снижением ЛВП, а у здоровых лиц — нормотриглицеридемией, снижением ЛНП и повышением ЛВП.

Феномену ППГ свойственна высокая атерогенность, что подтверждается существенной связью с ЭД периферических артерий и коронароангиосклерозом по данным КАГ.

Предложенная проба с ишемией верхней конечности с фотоплетизмографическим контролем позволяет неинвазивно с высокой достоверностью выделить больных с более выраженным поражением КА.

Лечение розувастатином в дозе 10 мг/сут. положительно влияет как на показатели ЛС натощак, так и в постпрандиальный период, улучшая ЭЗВД периферических артерий.

Литература

1. Национальные клинические рекомендации: сборник. Под ред. Р.Г. Оганова. 2-е издание. М.: Изд-во "Силицея-Полиграф" 2009; 528 с.
2. Талаева Т.В., Третьяк И.В., Радаловская Н.В. Спонтанная и алиментарная гиперхолестеринемия: особенности патогенеза. Журн АМН Украины 1999; 5(4): 634-53.
3. Самойленко Е.Ю., Наумов В.Г., Творогова М.Г. и др. Влияние терапии аторвастатином на показатели постпрандиальной липемии и факторы воспаления у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 2007; 2: 4-8.
4. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. Circulation 1979; 60: 473-84.
5. Тыренко В.В., Богданов А.Н., Сысоева Н.Н. Эффективность и безопасность различных комбинаций гиполипидемической терапии у пациентов с метаболическим синдромом. Сердце 2005; 7(6): 371-3.
6. Kaku B, Mizuno S, Ohsato K, et al. The correlation between coronary stenosis index and flow-mediated dilatation of brachial artery. Jpn Circ J 1998; 62 (6): 425-30.
7. Vogel R.A. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review. Clin Cardiol 1997; 20 (5): 426-32.
8. Полонецкий О.Л. Неинвазивная диагностика коронарного атеросклероза на основе импедансной оценки вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии. Сердце 2009; 8(4): 221-5.
9. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова Н.В. Связь уровня липемии после жировой нагрузки с выраженностью атеросклероза коронарных артерий. Тер архив 2004; 6: 62-7.
10. Patch J. Influence of lipolysis on chylomicron clearance and cholesterol levels. Eur Heart J 1998; 19: 2-6.
11. Лебедев П.А., Калакутский Л.И., Власова С.П. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: пособие для врачей. Самара: СГАУ 2004; 19 с.
12. Stampfer MJ, Krauss RM, Blanche PJ, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter and risk of myocardial infarction. JAMA 1996; 276: 882-8.
13. Karpe F, Steiner G, Uffelman K, et al. Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. Atherosclerosis 1994; 106: 83-97.
14. Laakso M. Insulin resistance and coronary heart disease. Curr Opin Lipidol 1996; 7: 217-26.
15. Старкова Н.Т., Бирюкова Е.В., Дворяшина И.В. и др. Нарушение толерантности к жиру как фактор развития инсулинорезистентности при ожирении у лиц молодого возраста. Клин мед 2004; 5: 42-7.
16. Nikkila EA, Ed. By Gotto AM. Metabolic and endocrine control of plasma high density lipoprotein. High density lipoproteins and atherosclerosis. Amsterdam: Elsevier Press 1978; 177-92.
17. McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA. Comparison of efficacy of rosuvastatin verus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. Curr Med Res Opin 2003; 19: 689-98.
18. Чазова И.Е., Кухарчук В.В., Ратова Л.Г. и др. Возможности гиполипидемической терапии больных артериальной гипертонией (по результатам программы "РОЗА" — РОЗувастатин у пациентов с Артериальной гипертонией). Сист гиперт: приложение к журналу Cons med 2006; 8(2): 36-44.
19. Илюхин О.В., Калганова Е.А., Бабкин А.Л. Изменения упругих свойств магистральных артерий у больных ишемической болезнью сердца на фоне терапии розувастатином, симвастатином и аторвастатином. Кардиология 2005; 45(12): 31-4.

Поступила 15/01-2010

Миокардиальные цитопротекторы оказывают антиапоптотический эффект на эндотелиоциты сосудистой стенки

А.И. Инжутова

НИИ молекулярной медицины и патобиохимии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Красноярск, Россия

Myocardial cytoprotectors demonstrate anti-apoptotic effect on vascular endotheliocytes

A.I. Inzhutova

Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. Krasnoyarsk, Russia

Цель. Определить влияние миокардиальных цитопротекторов на содержание эндотелиоцитов в состоянии апоптоза и мембран-высвобожденных микрочастиц эндотелиального генеза в периферической крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).
Материал и методы. В исследовании с информированного согласия приняли участие пациенты с ССЗ — гипертонической болезнью (ГБ) без ишемической болезни сердца (ИБС) и с ГБ на фоне ИБС. В качестве группы (гр.) контроля (ГК) была выделена гр. пациентов с рабочим диагнозом нейроциркуляторная дистония (НЦД). У всех пациентов проводили забор периферической венозной крови до назначения и на фоне 3-недельного приема триметазидина МВ. В последующем методом центрифугирования выделяли эндотелиальные клетки и мембран-высвобожденные микрочастицы.
Результаты. Прием триметазидина МВ вызвал статистически значимый регресс содержания слущенных эндотелиоцитов и мембран-высвобожденных микрочастиц в основных гр. (ОГ) и ГК ($p<0,05$).
Заключение. Триметазидин МВ может быть использован как патогенетическая терапия, направленная на коррекцию гомеостаза сосудистой стенки у больных ССЗ, и в качестве средства профилактики прогрессирования эндотелиальной дисфункции у больных с рабочим диагнозом НЦД.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, апоптоз, мембран-высвобожденные микрочастицы, триметазидин МВ.

Aim. To evaluate the effects of myocardial cytoprotectors on the levels of apoptotic endotheliocytes and membrane-derived microparticles of endothelial origin in peripheral blood of the patients with cardiovascular disease (CVD).
Material and methods. The study included CVD patients with arterial hypertension (AH) and coronary heart disease (CHD) or AH only, all of whom gave informed consent. The control group (CG) included patients with neuro-circulatory dystonia (NCD). In all participants, peripheral blood samples were taken at baseline and after 3 weeks of trimetazidine MR therapy, to assess the levels of endotheliocytes and membrane-derived microparticles.
Results. Trimetazidine MR treatment resulted in significantly reduced levels of apoptotic endotheliocytes and membrane-derived microparticles in the two main groups and the CG ($p<0,05$).
Conclusion. Trimetazidine MR could be used as pathogenetic therapy, correcting vascular wall homeostasis in CVD patients, and also as prevention of endothelial dysfunction progression in NCD patients.

Key words: Endothelial dysfunction, apoptosis, membrane-derived microparticles, trimetazidine MR.

©Инжутова А.И., 2010
e-mail: alyonainzhutova@gmail.com
[Инжутова А.И. — старший научный сотрудник].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сопровождаются нарушением гомеостаза сосудистой стенки, что, в первую очередь, определяется нарушением целостности выстилки эндотелиального слоя, извращением баланса продукции эндотелиоцитами (ЭЦ) вазоконстрикторов и вазодилататоров и естественных антикоагулянтов. Все это в итоге приводит к увеличению проницаемости сосудистой стенки для клеток иммунной системы и биологически активных веществ, образованию атеросклеротических бляшек, пристеночных тромбов [1].

Одним из краеугольных камней нарушения гомеостаза сосудистой стенки является апоптоз эндотелиальных клеток (ЭК), прогрессирующий в условиях гипоксии и повышенной нагрузки на сосуды при артериальной гипертензии (АГ) [1,2].

Увеличение содержания слущенных ЭЦ в периферической крови напрямую коррелирует с прогрессированием эндотелиальной дисфункции (ЭД), а, значит, и тяжестью состояния пациентов с ССЗ. Замещение "раневого дефекта" сосудистой стенки происходит за счет прогенеторных ЭК, которые являются полипотентными [3].

На начальных стадиях поражения ЭЦ или при действии кратковременного стресса, например, гипоксического, вследствие спазма мелких сосудов при резком повышении артериального давления (АД), происходит клеточная активация, сопровождающаяся гиперпродукцией биологически активных веществ: вазоконстрикторов (механизм направлен на увеличение доставки кислорода к пораженным тканям, в т.ч. самой сосудистой стенки), хемоаттрактантов (ограничение ишемизированного очага). В самих ЭЦ происходит активация внутриклеточных каскадных систем, направленных на увеличение экспрессии антигенов на поверхности клеток для реализации межклеточных контактов [1].

Одним из проявлений клеточной активации или раннего апоптоза клеток является продукция ими мембран-высвобожденных микрочастиц, обладающих биологическими эффектами, сходными с таковыми клетки-родительницы. Мембран-высвобожденные микрочастицы с размером до 1,0 мкм в диаметре, могут проникать через межклеточные щели между ЭК и становиться источником асептического воспаления в сосудистой стенке [4].

Предположительно, одним из механизмов продукции мембран-высвобожденных микрочастиц является изменение внутриклеточного баланса кальция и нарушение митохондриального дыхания.

Миокардиальные цитопротекторы, к которым относится триметазидин модифицированного высвобождения (МВ) (Предуктал МВ, Лаборатории Сервье, Франция), активируют окислительное декарбоксилирование и усиливают аэробный гликолиза, нормализуют функционирование ионных каналов мембран, препятствуя накоплению внутриклеточного Ca^{2+}.

Целью настоящего исследования было определение изменения содержания ЭЦ в состоянии апоптоза и мембран-высвобожденных микрочастиц эндотелиального генеза в периферической крови пациентов с сердечнососудистой патологией на фоне приема триметазидина МВ.

Материал и методы

В исследовании с информированного согласия приняли участие 102 пациента обоего пола в возрасте 40-60 лет, проходящие лечение в условиях городских поликлиник г. Красноярска. Все пациенты ранее в течение ≥ 2 лет получали стабильную сосудистую терапию, согласно Национальным рекомендациям. В течение последнего года никто из включенных в исследование пациентов не принимал миокардиальные цитопротекторы. Все пациенты были разделены на 2 основных группы (гр.) (ОГ): ІОГ (n=30) — пациенты, страдающие гипертонической болезнью (ГБ) II стадии (стд.) без ишемической болезни сердца (ИБС); ІІОГ (n=40) ГБ+ИБС — пациенты, страдающие ГБ II стд. и ИБС, стенокардией напряжения II функционального класса (ФК) в соответствии с классификацией Канадской ассоциации кардиологов.

Гр. контроля (ГК) (n=32) составили пациенты обоего пола в возрасте 30-40 лет, наблюдающиеся в поликлинике с рабочим диагнозом нейроциркуляторная дистония (НЦД) по смешанному типу. Пациенты ГК не получали регулярной сосудистой терапии до включения в исследование. Пациенты ГК указанной выше возрастной категории были отобраны в связи с тем, что молодые люди < 30 лет, как правило, имеют дисгормональные нарушения (им ошибочно выставляется диагноз НЦД), что составляет гр. исключения, кроме того, в этой возрастной гр. репаративные способности эндотелия выше, чем в старшем возрасте. Пациенты старшей возрастной категории (>60 лет) имеют более низкий порог чувствительности к окислительному стрессу (ОС), снижению иммунитета и нарушению восстановительных процессов, в связи с чем сравнительные данные с пациентами более молодой возрастной гр. не могут быть статистически достоверными (F. Dignat-George, 2003; M. Pirro, 2004; Z. Mamdouh, 2009). Термин "рабочий диагноз НЦД", используемый в статье, обозначает то, что пациентам был выставлен диагноз Нейроциркуляторная дистония согласно классификации Н.Н. Савицкого (1952г) и уточняющим диагностическим критериям В.И.Маколина (1985г). Однако как самостоятельная нозологическая единица НЦД не включена в перечень МКБ-10. Тем не менее, в алфавитном указателе болезней и травм МКБ-10 сказано, что "нейроциркуляторная дистония, астения" должны относиться к шифру F45.3: включает гр. заболеваний, обозначенных как "соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы". НЦД имеет право быть самостоятельной нозологической единицей, имея конкретные диагностические признаки и способы лечения. В качестве ГК была взята именно эта гр. пациентов в связи с невыраженными процессами ЭД, в то же время, при назначении триметазидина МВ этой категории пациентов клинически отмечен положительный эффект по регрессу симптоматики.

Из исследования были исключены пациенты, страдающие эндокринными, системными, онкологическими, инфекционными заболеваниями, а также патологиями, которые могут повлиять на состояние иммунной системы.

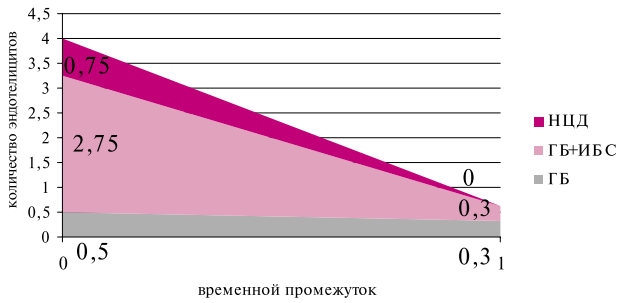


Рис. 1 Динамика содержания ЭЦ в периферической крови пациентов, страдающих ГБ, ГБ + ИБС, и в ГК (НЦД). 0 — до назначения Предуктала МВ, 1 — на фоне 3 нед. приема Предуктала МВ.

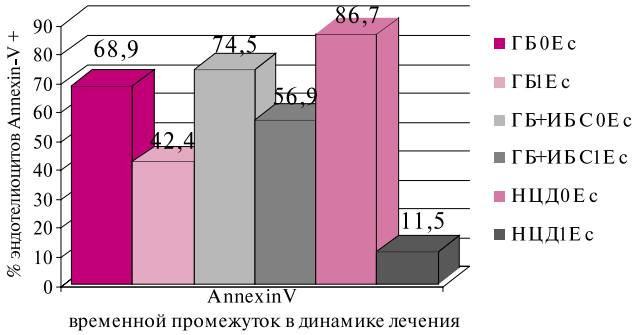


Рис. 2 Процентное содержание апоптотических ЭК в периферической крови изучаемых гр. пациентов до (0) и после приема Предуктала МВ [1].

Всем пациентам проводили забор венозной крови в момент первичного осмотра перед включением в исследование и повторно на 3 нед. приема триметазидина МВ (Предуктал МВ 35 мг, 1 табл. 2 раза в сут.).

4 мл венозной крови центрифугировали по методу M. Pirro (2007) для выделения мембран-высвобожденных микрочастиц [5]. Методом ультрацентрифугирования получали ЭК из периферической крови [6]. Далее методом фазово-контрастной микроскопии (увеличение • 900) производили рутинный подсчет в 10 полях зрения содержания ЭЦ и мембран-высвобожденных микрочастиц.

С целью определения мембран-высвобожденных микрочастиц эндотелиального происхождения производили по стандартному протоколу инкубирование с антителами CD62E (Sigma Aldrich).

Детекцию апоптотических ЭК и мембранных микрочастиц производили с использованием Annexin-V.

Статистическая достоверность определена с использованием критерия Колмогорова-Смирнова в поправке Лилиефорса.

Результаты

Содержание ЭК в периферической крови до приема триметазидина МВ оказалось выше в гр. пациентов с ГБ + ИБС (2,72±0,2 клетки) vs гр. больных ГБ без ИБС (0,5±0,2 клетки) и ГК (0,75±0,5 клетки), что было достоверно (p=0,043). На фоне приема Предуктала МВ отмечено снижение содержанияЭК в периферической крови. Статистически достоверное снижение было зафиксировано в гр. пациентов с ГБ + ИБС — 0,3 клетки (p<0,05) и в ГК — 0 клеток (p<0,01) (рисунок 1).

Процент апоптотических ЭК (слущенных ЭК) статистически значимо снизился во всех исследуемых гр. на фоне приема Предуктала МВ: в гр. пациентов с ГБ с 68,9 % до 42,4 % (p=0,031); в гр. пациентов с ГБ + ИБС с 74,5 % до 56,9 % (p=0,046); в гр. НЦД с 86,7 % до 11,5 % (p<0,01) (рисунок 2).

Высокое содержание мембран-высвобожденных микрочастиц эндотелиального генеза выявлено в гр. пациентов с ГБ без ИБС и в ГК: 67,05±4,6 % и 70,6±8,5 %, соответственно, по сравнению с гр. больных ГБ + ИБС — 53,06±2,3 % (p=0,039).

На фоне приема Предуктала МВ содержание эндотелиальных мембран-высвобожденных микрочастиц в обеих ОГ установилось в районе 50 %±3,5 от совокупного числа мембран-высвобожденных микрочастиц, что было статистически незначимо между гр. В ГК пациентов после приема Предуктала МВ процент содержания эндотелиальных мембранных микрочастиц составил 17,5 %±2,5, что отличалось от основных гр. с коэффициентом статистической значимости p=0,018 (рисунок 3).

Процент содержания в периферической крови апоптотических микрочастиц также снизился под действием Предуктала, что наиболее было выражено в ГК. В ІОГ снижение составило с 43,8 % до 32,5 % (p=0,048); во ІІОГ с 44,2 % до 39,6 % (p=0,06); в гр. НЦД с 66,8 % до 17,5 % (p<0,01) (рисунок 4).

Все пациенты на фоне приема Предуктала МВ отметили улучшение состояния. Согласно проведенному клиническому осмотру, у большинства пациентов отмечен регресс предъявляемых жалоб (в 86,7 %±6,4 % случаев пациенты через 1 мес. приема триметазидина МВ не предъявляли жалоб на повышенное АД, головные боли, дискомфорт за грудиной или в перикардиальной области и т. п.); в 98,3 %±1,39 % отметили повышение работоспособности. Пациентами по инструкции врача проводился самостоятельный мониторинг АД в домашних условиях, а также велся дневник измерений уровня АД. По данным анализа дневников мониторинга АД в 79,9 %±5,3 % случаев зафиксирована стабилизация (отсутствие “скачков”) уровня АД, что привело к повышению выносливости к стрессовым ситуациям, т. е. отсутствию резкого подъема АД на фоне психоэмоциональных стрессов и физических нагрузках, превышающих обычные. Целевое АД достигнуто совокупно в гр. в среднем у 75,4 %±4,7 % пациентов.

Обсуждение

Получены статистически достоверные данные снижения содержания слущенных (апоптотических) ЭК и произведенных ими мембран-высвобожденных микрочастиц в периферической крови как у больных ССЗ, так и в крови пациентов с НЦД. Предуктал МВ, как миокардиальный цитопротектор, повышает устойчивость клеток к стрессогенным факторам, таким как продукция свободных радикалов, изменение содержания внутриклеточных ионов кальция (за счет стабилиза-

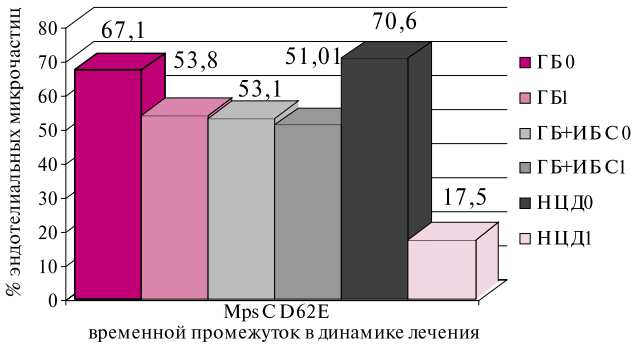


Рис. 3 Изменение содержания мембран-высвобожденных микрочастиц эндотелиального происхождения в периферической крови изучаемых гр. пациентов до (0) и после приема Предуктала МВ [1].

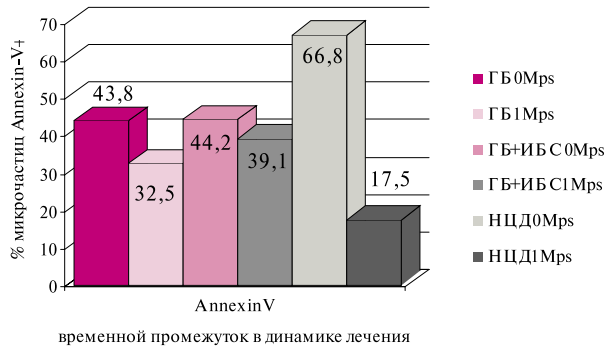


Рис. 4 Динамика регрессии содержания апоптотических мембран-высвобожденных микрочастиц на фоне действия Предуктала МВ.

ции мембраны митохондрий), а также оказывает протекцию на течение процессов дыхательной цепи митохондрий. Известно, что в условиях повышенного АД, продукция вазоконстрикторов преобладает над вазодилататорами, однако, вазоконстрикторы, производимые в т.ч. и эндотелием, вызывают не только сокращение гладкомышечных клеток сосудов, но также изменяют функциональное состояние внутриклеточных сигнальных систем, в т.ч. опосредуя активацию рианодиновых каналов, изменение состояния мембраны митохондрий и деполяризацию клеточных мембран самих ЭЦ, что приводит к увеличению содержания внутриклеточного кальция. Чрезмерное повышение содержания внутриклеточного кальция ведет с одной стороны к запуску процессов апоптоза в клетке, а с другой принимает участие в усилении генерации свободных радикалов за счет активации соответствующих ферментов. По литературным данным, в ответ на механическое воздействие высокого волюмического давления крови на стенку сосуда ЭЦ способны увеличивать продукцию NO, который также в высоких концентрациях обладает вазоконстрикторным свойством и большей частью формирует активные формы кислорода. Предуктал МВ, оказывая влияние на восстановление кальциевого баланса, предупреждает изменения внутриклеточных сигнальных систем, что приводит к стабилизации цитоплазматической клеточной мембраны, оказывает протекцию в отношении запуска запрограммированной клеточной гибели.

По полученным данным, в ГК пациентов с НЦД отмечены более выраженные апоптотические процессы в эндотелии: увеличение содержания апоптотических микрочастиц и ЭЦ в периферической крови. Это может быть связано с отсутствием адаптации к периодически возникающему ОС на фоне воздействия повышенного АД, сохранностью репаративного потенциала эндотелиальной выстилки — восстановление эндотелиального слоя здоровыми ЭК вместо апоптотических слущенных ЭЦ. Стоит особо подчеркнуть, что уровень слущенных ЭЦ не был высок и составил всего 0,75 клетки в 100 мкл крови (что свидетельствует о слабой выраженности ЭД). В связи с этим увеличение содержания эндотелиоцитарных, апоптотических микрочастиц свидетельствует в пользу раннего (обратимого) апоптоза, который не приводит к слущиванию ЭК.

Более выраженное действие триметазидина МВ на стабилизацию состояния сосудистой стенки у пациентов ГК с НЦД связано с наименьшим количеством воздействующих патогенных факторов (таких как, высокое АД 2-3 степени по классификации ВОЗ-МОАГ 1999; свободно радикальное окисление, перекисное окисление липидов, хронический ОС, ишемия и др.) и ранними (начальными) изменениями сосудистой стенки у больных с НЦД vs пациентов с ГБ + ИБС.

Вывод

Предуктал МВ может быть использован как патогенетическая терапия, направленная на коррекцию гомеостаза сосудистой стенки у больных ССЗ, и как средство профилактики прогрессирования ЭД у больных с диагнозом НЦД за счет уменьшения выраженности апоптотических процессов на фоне его цитопротекторного эффекта.

Литература

1. Pober JS, Min W, Bradley JR. Mechanisms of endothelial dysfunction, injury, and death. Pathology: Mechanisms of Disease 2009; 4: 71-95.
2. Kobayashi N, DeLano FA, Schmid-Schönbein GW. Oxidative stress promotes endothelial cell apoptosis and loss of microvessels in the spontaneously hypertensive rats. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2114-21.
3. Preston RA, Jy W, Preston JRA. Effects of severe hypertension on endothelial and platelet Microparticles. *Hypertension* 2003; 41: 211-3.
4. Azevedo LCP, Pedro MA, Laurindo FRM. Circulating microparticles as therapeutic targets in cardiovascular. Diseases Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery 2007; 2: 41-51.
5. Deregibus MC, Cantaluppi V, Calogero R, et al. Endothelial progenitor cell-derived microvesicles activate an angiogenic program in endothelial cells by a horizontal transfer of mRNA. BLOOD 2007; 7(110): 2440-8.
6. Iwata Y, Kuzuya F, Hayakawa M, et al. Circulating endothelial cells fail to induce cerebral infarction in rabbits. Stroke 1986; 3(17): 506-9.

Поступила 08/10-2010

Взаимозависимость массы тела супругов (по результатам 15-летнего проспективного исследования)

И.В. Долгалёв*, В.В. Образцов, И.В. Цимбалюк, В.А. Серякова, А.К. Заподовников, Б.А. Троценко, Р.С. Карпов

Сибирский государственный медицинский университет. Томск, Россия

Correlation of spouses' body weight (results of a 15-year prospective study)

I.V. Dolgalev*, V.V. Obraztsov, I.V. Tsimbalyuk, V.A. Seryakova, A.K. Zapodovnikov, B.A. Trotsenko, R.S. Karpov

Siberian State Medical University. Tomsk, Russia

Цель. Изучить частоту избыточной массы тела (ИзМТ) у мужчин и женщин в зависимости от МТ их супругов по данным одномоментного исследования, а также динамику МТ в зависимости от изменения МТ супругов в 15-летнем проспективном наблюдении.
Материал и методы. Проведено скрининговое обследование, в котором изучены значения индекса Кетле (ИК) у 425 супружеских пар. Через 15 лет повторное исследование, в которое включены 232 семейные пары, сохранившие за период наблюдения брачный статус. ИзМТ регистрировалась при ИК ≥ 25 кг/м^2.
Результаты. У мужчин с ИзМТ жены имели лишний вес чаще (76,2 %), чем жены мужчин с нормальной МТ (НМТ) — 61,3 % (p<0,001). У женщин с ИзМТ мужья также чаще имели ИзМТ (61,3 %), чем мужья женщин с НМТ — 43,8 % (p<0,001). В проспективном исследовании у лиц с исходно НМТ, супруги которых за период наблюдения увеличили МТ до уровня ИзМТ, значительно чаще отмечалась ИзМТ (60,9 %) по сравнению с теми, у кого супруги сохранили НМТ — 16,4 % (p<0,001) и теми, у кого супруги были со стабильно ИзМТ — 31,7 % (p<0,05). Среди мужчин и женщин с ИзМТ при первом исследовании и проживавших с супругами, нормализовавшими свой вес, МТ снижалась до НМТ чаще (32,0 %), чем среди тех, кто проживал с супругами со стабильно ИзМТ — 9,1 % (p<0,001), с постоянно НМТ — 3,4 % (p<0,001) и супругами с возросшей МТ до степени ИзМТ — 6,9 % (p<0,05).
Заключение. В динамике МТ супругов имеется параллелизм, проявляющийся одновременным увеличением или снижением МТ супругов под воздействием общих социальных, внутрисемейных факторов.

Ключевые слова: избыточная масса тела, социальные факторы риска, семейные факторы риска, масса тела супругов.

Aim. To study the cross-sectional prevalence of overweight (OW) in men and women, in regard to their spouses' body weight (BW), as well as to assess the BW dynamics in participants and their spouses over 15 years of the prospective follow-up.
Material and methods. In the screening study, body mass index (BMI) was assessed in 425 married couples. The repeat assessment, performed 15 years later, included 232 couples who were still married. OW was diagnosed in subjects with BMI ≥25 kg/m2.
Results. In the wives of OW men, OW prevalence was higher (76,2%) than in the spouses of non-OW men (61,3%; p<0,001). In the husbands of OW women, OW prevalence was also higher (61,3%) than in the spouses of non-OW women (43,8%; p<0,001). In the prospective study, the participants with no OW at baseline, whose spouses developed OW, the incidence of OW was significantly higher (60,9%) than in participants whose spouses remained non-OW (16,4%; p<0,001), or in participants whose spouses remained OW (31,7%; p<0,05). Among men and women with OW at baseline, whose spouses reduced their BW and became non-OW, BW normalization was more frequent (32,0%) than in the participants whose spouses either remained OW (9,1%; p<0,001), or remained non-OW (3,4%; p<0,001), or increased BW and became OW (6,9%; p<0,05).

©Коллектив авторов, 2010
e-mail: div65@mail.ru
Тел.:8 (3822) 43 18 91

[Долгалев И.В. (*контактное лицо) — ассистент кафедры факультетской терапии, Образцов В.В. — ассистент кафедры, Цимбалюк И.В. — ассистент кафедры, Серякова В.А. — аспирант кафедры, Заподовников А.К. — аспирант кафедры, Троценко Б.А. — доцент кафедры, Карпов Р.С. — заведующий кафедрой].

Conclusion. BW dynamics in spouses was characterized by parallel increases or decreases, due to shared social and intra-familial factors.

Key words: Overweight, social risk factors, familial risk factors, spouses' body weight.

Избыточная масса тела (ИзМТ) и ожирение (Ож) являются проблемой в России и во всем мире. К настоящему времени > 1 млрд. человек в мире имеют ИзМТ, из них 250 млн. страдают Ож [1]. ИзМТ влияет на уровни липидов крови, значительно увеличивает риск развития артериальной гипертонии (АГ), атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2-7]. Для решения проблемы ИзМТ определяющее значение имеет выяснение ее причин на индивидуальном и общественном уровнях. Одними из наиболее важных социальных причин ИзМТ могут быть семейные [8]. Члены семьи имеют общие социально-экономические, санитарно-гигиенические условия жизни, организацию быта, питания; в семье формируются общие привычки, отношение к своему здоровью, болезням, врачам, лечению и профилактике. Вместе с тем, до настоящего времени вопрос влияния социальных, в т.ч. семейных факторов, на возникновение и развитие ИзМТ остается мало изученным [9-12].

Целью настоящего исследования явилось изучение частоты ИзМТ у мужчин и женщин в зависимости от МТ их супругов по данным одномоментного исследования, а также изменения МТ в зависимости от динамики МТ их супругов в проспективном 15-летнем наблюдении.

Материал и методы

В 1988-1991 гг. для изучения распространенности основных факторов риска (ФР) ССЗ была исследована случайная поквартирная выборка неорганизованной популяции Ленинского района г. Томска. Повторное исследование проведено в 2002-2005 гг.

С целью изучения возможной связи ИзМТ мужей и жен, при скрининговом обследовании были изучены уровни индекса Кетле (ИК) среди 425 семейных пар. МТ измеряли на медицинских весах с точностью до 0,1 кг. Для выявления случаев ИзМТ использовали критерии ВОЗ (1997) — ИзМТ регистрировали при ИК ≥ 25 кг/м^2.

Исследовали динамику МТ мужчин и женщин, состоящих в браке, в зависимости от динамики МТ их супругов. С этой целью все обследованные по результатам двух исследований разделены на 4 группы (гр.):

I — у супругов обследуемых при первом и повторном исследованиях зарегистрирована нормальная МТ (НМТ).

II — у супругов при первом исследовании НМТ, при повторном — ИзМТ.

III — у супругов при первом и повторном исследовании выявлена ИзМТ.

IV — у супругов при первом исследовании ИзМТ, при повторном — НМТ.

В исследование включены 232 семейные пары, сохранившие за период наблюдения брачный статус и прошедших оба исследования со средним интервалом между обследованиями 15 лет.

Анализируемая база данных сформирована в программе "Microsoft Excel 2003". Статистическая обработка проведена в среде пакета программ "Statistica 6.0".

Результаты и обсуждение

При скрининговом обследовании (1988-91 гг.) было изучено состояние здоровья с учетом ИзМТ 425 семейных пар (таблица 1). Установлено, что у мужчин с избыточным весом жены имели лишний вес чаще (76,2 %), чем жены мужчин с НМТ (61,3 %) ($p<0,001$). Среди замужних женщин выявлена схожая ситуация — у женщин с ИзМТ мужья чаще имели ИзМТ (61,3 %), чем мужья женщин с НМТ (44,2 %) ($p<0,001$). В целом среди жен ИзМТ присутствовала значительно чаще (69,6 %), чем среди мужей (56,2 %) ($p<0,001$).

При 15-летнем наблюдении за изменением МТ мужчин и женщин, состоящих в браке, в зависимости от динамики МТ их супругов было установлено, что среди мужчин с исходно НМТ (таблица 2), проживавших с женами, у которых выявлен рост МТ до степени избыточной, ИзМТ развивалась значительно более часто (58,3 %), чем у мужчин, жены которых сохранили НМТ (14,8 %) ($p<0,05$).

Среди женщин с НМТ, выявленной в первом исследовании, ИзМТ при повторном исследовании обнаруживали значительно чаще среди тех, чьи мужья также увеличили МТ до избыточной (63,6 %), по сравнению с женщинами, мужья которых сохранили НМТ (17,9 %) ($p<0,01$).

В целом у мужчин и женщин с исходно НМТ, проживающих с супругами, у которых за период наблюдения МТ вышла за пределы нормальной и стала избыточной, значительно чаще отмечена ИзМТ (60,9 %) по сравнению с теми (16,4 %), у кого супруги сохранили НМТ ($p<0,001$) и теми (31,7 %), у кого супруги были со стабильно ИзМТ ($p<0,05$). ИзМТ значительно чаще наблюдали у тех (31,7 %), чьи супруги сами имели при первом и повторном исследовании ИзМТ по с равнению с теми (16,4 %), у кого супруги имели постоянно НМТ ($p<0,05$). Существенных различий между гр. мужчин и женщин по изменению МТ в зависимости от изменений МТ супруга не выявлено, в обеих гендерных гр. сохранялись похожие тенденции.

В этих гр. изучен 15-летний относительный (ОР) и атрибутивный риски (АР) развития ИзМТ в зависимости от динамики МТ супругов. В качестве референсной была выбрана гр. лиц, супруги которых сохранили НМТ (таблица 3). В этом анализе, наиболее высокий ОР и АР в отношении развития ИзМТ выявлен в гр. мужчин и женщин, прожи-

Таблица 1

МТ в супружеских парах (по результатам первого исследования)

мужчины						женщины					
МТ	n	МТ супруга				МТ	n	МТ супруга			
		НМТ		ИзМТ				НМТ		ИзМТ	
		n	%	n	%			n	%	n	%
НМТ	186	72	38,7	114	61,3	НМТ	129	72	55,8	57	44,2
ИзМТ	239	57	23,8	182	76,2	ИМТ	296	114	38,5	182	61,5
Всего	425	129	30,4	296	69,6	Всего	425	186	43,8	239	56,2

Таблица 2

Изменение МТ у лиц с исходно НМТ в зависимости от динамики МТ супруга, по результатам 15-летнего наблюдения

пол	динамика МТ супругов гр.	возраст средн. ± станд.откл.	1 исс.-е НМТ	2 исс-е НМТ		2 исс-е ИзМТ	
			n	n	%	n	%
мужчины	I	34,8±5,9	27	23	85,2	4	14,8
	II	37,3±8,2	12	5	41,7	7	58,3
	III	40,9±8,5	49	36	73,5	13	26,5
	IV	42,5±19,1	2	2	100	0	0
	Всего мужчин	38,7±8,3	90	66	73,3	24	26,7
женщины	I	32,4±7,6	28	23	82,1	5	17,9
	II	34,3±6,0	11	4	36,4	7	63,6
	III	36,5±6,1	33	20	60,6	13	39,4
	IV	30,0±12,7	2	0	0	2	100
	Всего женщин	34,4±7,0	74	47	63,5	27	36,5
мужчины и женщины	I	33,5±6,9	55	46	83,6	9	16,4
	II	35,8±7,3	23	9	39,1	14	60,9
	III	39,1±7,9	82	56	68,3	26	31,7
	IV	36,3±15,1	4	2	50	2	50
	Всего	36,8±8,0	164	113	68,9	51	31,1

вающих с супругами, у которых в период наблюдения также произошел рост МТ до степени избыточной (ОР=3,7; АР=0,45).

Изучили изменения МТ у лиц с установленной при первом исследовании ИзМТ в зависимости от динамики МТ их супругов. Среди мужчин с исходной ИзМТ (таблица 4), жены которых при первом исследовании также имели ИзМТ, но в последующем снизили МТ до нормы, и это происходило значительно чаще (50,0 %), чем среди мужчин (13,3 %), жены которых увеличили МТ до ИзМТ ($p=0,05$), тех (13,3 %), чьи жены постоянно имели ИзМТ ($p<0,01$) и даже тех мужчин, жены которых в течение периода наблюдения сохранили НМТ ($p<0,001$).

В гр. женщин обращает на себя внимание та же направленность: чаще худеют женщины, проживающие с мужьями, у которых отмечено снижение МТ (23,5 %), по сравнению с женщинами (5,3 %), супруги которых сохранили стабильно НМТ ($p<0,05$) или стабильно ИзМТ (4,5 %) ($p<0,01$).

В целом, мужчины и женщины, у которых при первом исследовании обнаружена ИзМТ и проживающие с супругами, похудевшими за время наблюдения, снижали МТ до степени НМТ достоверно чаще (32,0 %), чем те (9,1 %), кто проживал с супругами со стабильно ИзМТ ($p<0,001$), с постоянно НМТ (3,4 %) ($p<0,001$) и супругами с возросшей МТ до степени ИзМТ (6,9 %) ($p<0,05$).

Среди мужчин с исходной ИзМТ (13,4 %) МТ снижалась до уровня НМТ чаще, чем у женщин (6,3 %) ($p<0,05$).

При изучении 15-летнего ОР и АР сохранения ИзМТ у лиц с исходной ИзМТ, в качестве референсной была взята гр. мужчин и женщин, у супругов которых при первом исследовании зарегистрирована ИзМТ, а при повторном — НМТ. ОР и АР в гр. I, II, III были значительно более высокими по сравнению с референсной и существенно не различались между собой (таблица 5).

Известно, что в основе развития ИзМТ лежит дисбаланс потребления и расходования энергии, обусловленный воздействием различных причинных факторов. Наиболее важным из них, является наследственная предрасположенность [13]. В предложенной модели (изучение взаимозависимости изменения МТ в супружеских парах в проспективном наблюдении) значение генетического фактора минимизируется (т. к. супруги не являются родственниками) и становится возможным исследова-

Таблица 3

15-летний ОР и АР развития ИзМТ у лиц с исходно НМТ в зависимости от динамики МТ супруга

динамика МТ супруга (гр.)	ОР	стандартная ошибка ОР	95 % ДИ	АР
I	1			0
II	3,720	0,348	1,882 — 7,353	0,45
III	1,938	0,345	0,985 — 3,812	0,15
IV	3,056	0,586	0,970 — 9,629	0,34

Примечание: ДИ – доверительный интерсвал.

Таблица 4

Изменение МТ у лиц с исходно ИзМТ в зависимости от динамики МТ супруга, по результатам 15-летнего наблюдения

пол	динамика МТ супругов гр.	возраст средн. ± станд. откл.	1 иссл.-е ИзМТ	2 исс-е НМТ		2 исс-е ИзМТ	
			n	n	%	n	%
мужчины	I	37,6±6,4	21	0	0	21	100,0
	II	38,5±7,8	15	2	13,3	13	86,7
	III	43,3±8,4	98	13	13,3	85	86,7
	IV	44,3±8,3	8	4	50,0	4	50,0
	Всего мужчин	40,7±8,5	142	19	13,4	123	86,6
женщины	I	39,3±8,3	38	2	5,3	36	94,7
	II	38,1±7,3	14	0	0	14	100,0
	III	41,3±8,1	89	4	4,5	85	95,5
	IV	41,2±6,2	17	4	23,5	13	76,5
	Всего женщин	38,6±8,1	158	10	6,3	148	93,7
мужчины и женщины	I	38,7±7,7	59	2	3,4	57	96,6
	II	38,3±7,4	29	2	6,9	27	93,1
	III	42,3±8,3	187	17	9,1	170	90,9
	IV	42,2±6,9	25	8	32,0	17	68,0
	Всего	41,2±8,1	300	29	9,7	271	90,3

Таблица 5

15-летний ОР и АР сохранения ИзМТ в зависимости от динамики МТ супруга

динамика МТ супруга (гр.)	ОР	стандартная ошибка ОР	95 % ДИ	АР
I	1,421	0,139	1,081 — 1,867	0,29
II	1,370	0,146	1,028 — 1,824	0,25
III	1,337	0,139	1,018 — 1,756	0,23
IV	1			0

Примечание: ДИ – доверительный интерсвал.

ние естественной динамики МТ, для которой важны влияния семейных причин [10].

Во многих эпидемиологических исследованиях указывается на положительную связь частоты ИзМТ и возраста. Увеличение частоты ИзМТ с возрастом связывают с изменением липидного и углеводного обменов, снижением функции щитовидной железы, уровня соматотропного гормона, уменьшением физической активности (ФА) и увеличением потребления пищи [14], социальными причинами [15], снижением уровня половых гормонов, которые являются важными факторами, влияющими на обменные процессы, лежащие в основе пищевого поведения и регуляции МТ [16]. В наблюдаемой когорте достоверно значимое различие возрастных показателей выявлено только между I и III гр. мужчин и женщин с исходно НМТ и мужчин с исходной ИзМТ ($p<0,01$), различия между гр. I-II, II-III, III-IV, I-IV, II-IV не установлены ($p>0,05$). Таким образом, есть основания считать, что влияние возраста на развитие ИзМТ в настоящем исследовании было малозначимым.

Выявленная при первом скрининговом исследовании закономерность того, что у лиц с ИзМТ супруги также чаще имеют ИзМТ, можно в некоторой мере объяснить брачной ассортативностью [17]. Вместе с тем, обнаруженный факт роста МТ преимущественно у тех мужчин и женщин, чьи супруги также увеличили МТ до уровня ИзМТ не может быть объяснен только с позиции брачной ассортативности или генетической предрасположенности, но вероятно влияние общих факторов, формирую-

щихся в семье — отношение к здоровью, нарушение пищевого поведения, пониженная ФА, нарушения сна [18]. Недавние исследования, проведенные в университете г. Цинциннати (США), показали, что социальный стресс, который может быть вызван в т.ч. длительными напряженными отношениями в семье, общими психологическими проблемами, переживаемыми членами семьи, приводит к метаболическим изменениям в организме и увеличению МТ [19]. Одной из возможных причин увеличения МТ может быть изменение представления супругом, каким должен быть приемлемый вес, в условиях значительного увеличения МТ у другого супруга. В крупном 32-летнем, проспективном, когортном исследовании (Framingham Heart Study) проанализированы данные 12067 мужчин и женщин, где также установлено что шансы человека в отношении ИзМТ возрастают на 37 %, если у его супруга развилась ИзМТ. Сделано заключение о том, что групповое лечение страдающих Ож лиц может оказаться более полезным, чем по отдельности: "Поскольку люди взаимосвязаны, их здоровье также взаимосвязано" [9].

Выявленное более частое снижение МТ до уровня НМТ у мужчин и женщин с исходно ИзМТ, которые проживали совместно с супругами, имевшими ИзМТ и нормализовавшими свою МТ, также можно объяснить внутрисемейными причинами — положительный пример снижения МТ одного из супругов, единство представлений о здоровом образе жизни, включая питание, нормализацию ФА, психологическую поддержку супругов на пути восстановления и укрепления здоровья.

Заключение

Связь между МТ у мужей и жен оказалась очень значимой: если у одного из супругов имела место ИзМТ, то и у другого ИзМТ обнаруживали чаще. В динамике МТ супругов имеется параллелизм, проявляющийся одновременным увеличением или снижением МТ супругов под воздействием общих внешних и внутрисемейных факторов. Дальнейшее изучение этих причин позволит выработать ориентированные на семью эффективные профилактические и лечебные программы коррекции МТ.

Литература

1. Беляков Н.А., Мазуров В.И. Ожирение. Руководство для врачей. СПб 2003; 5-7.
2. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Метельская В.А. и др. Абдоминальное ожирение у больных артериальной гипертонией: атерогенные нарушения в системах транспорта липидов и обмена углеводов. РКЖ 2001; 5: 16-20.
3. Перова Н.В., Метельская В.А. Ожирение ведет к атеросклерозу. Профил забол укреп здор 2004; 1: 40-5.
4. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваск тер профил 2005; 1: 4-9.
5. Calle EE, Thun MJ, Pettrelli JM, et al. Body mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. New Engl J Med 1999; 341: 1097-105.
6. Massie BM. Obesity and heart failure — risk factor or mechanism? New Engl J Med 2002; 347(5): 358-9.
7. Rao SV, Donahue M, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity as a risk factor in coronary artery disease. Am Heart J 2001; 142: 1002-7.
8. Macken LC, Yates B, Blancher S. Concordance of risk factors in female spouses of male patients with coronary heart disease. J Cardiopulm Rehabil 2000; 20(6): 361-8.
9. Christakis N, Fowler J. The Spread of Obesity in a Large Social Network over 32 Years. N Engl J Med 2007; 357(4): 370-9.
10. Hippisley-Cox J, Coupland C, Pringle M, et al. Married couples' risk of same disease: cross sectional study. BMJ 2002; 325: 636-40.
11. Shahraki M, Shahraki T, Ansari H. The effects of socio-economic status on BMI, waist: hip ratio and waist circumference in a group of Iranian women. Public Health Nutr 2008; 1: 1-5.
12. Lipowicz A, Gronkiewicz S, Malina R. Body mass index, overweight and obesity in married and never married men and women in Poland. Am J Hum Biol 2002; 14: 468-75.
13. Wardle J, Carnell S, Haworth CMA, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. Am J Clinical Nutrition 2008; 87(2): 398-404.
14. Poehlman ET. Menopause, energy expenditure, and body composition. Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81 (7): 603-11.
15. Акимова Е.В., Кузнецов В.А., Гафаров В.В. Риск сердечно-сосудистой смерти в различных социальных группах открытой популяции Тюмени Профил забол укреп здор 2006; 4: 33-7.
16. Milewicz A, Mikulsky E, Bidzinska B. Endogenous/exogenous estrogens and satiety plus appetite stimulating peptides in women. In Aso T, Yanaihara T, Taketani Y, et al. eds. The 9-th International Menopause Society World Congress on the Menopause. Yokohama (Japan). Bolonga: Monduzzi Editore 1999; 147-51.
17. Willemsen G, Vink JM, Boomsma DI. Assortative mating may explain spouses' risk of same disease. BMJ 2003; 326(7385): 396.
18. Chaput J-P, Tremblay A. Does short sleep duration favor abdominal adiposity in children? Intern J Pediat Obes 2007; 3: 188-91.
19. Tamashiro KL, Hegeman MA, Sakai RR. Chronic social stress in a changing dietary environment. Psychol Behav 2006; 89(4): 536-42.

Поступила 06/02-2009

Переносимость высоких доз лерканидипина в сравнении с высокими дозами других дигидропиридинов в условиях повседневной клинической практики: исследование TOLERANCE*

Барриос В. и соавт.

Tolerability of high doses of lercanidipine versus high doses of other dihydropyridines in daily clinical practice: the TOLERANCE Study*

V. Barrios[1], C. Escobar[1], M. de la Figuera[2], J. L. Llisterri[3], J. Honorato[4], J. Segura[5], A. Calderón[6]

[1]Hospital Ramón y Cajal, Madrid; [2]CAP La Mina, San Adrían del Besós-Barcelona; [3]CS Joaquín Benlloch, Valencia; [4]Clínica Universitaria de Navarra; [5]Hospital 12 de Octubre; [6]CS Rosa de Luxemburgo, SS de los Reyes-Madrid, Spain

Цель. Исследование TOLERANCE было направлено на сравнение переносимости высоких доз лерканидипина (20 мг/сут.) и высоких доз других дигидропиридинов (амлодипин 10 мг/сут. / нифедипин ГИТС 60 мг/сут.), широко используемых для лечения эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) в условиях повседневной клинической практики.
Материал и методы. Это обсервационное, краткосрочное, многоцентровое исследование было выполнено в условиях первичного звена здравоохранения. В общей сложности, в него вошли 650 пациентов с ЭАГ, в возрасте ≥ 18 лет. Участники исследования получали высокие дозы лерканидипина (n=446) либо амлодипина / нифедипина ГИТС (n=204) в течение не < 1 мес. До начала терапии высокими дозами больные получали эти же препараты в малых дозах (10 мг/сут., 5 мг/сут. и 30 мг/сут., соответственно).
Результаты. Основной целью исследования было сравнение частоты связанных с вазодилатацией побочных эффектов (ПЭ) между двумя группами (гр.) терапии. Обусловленная вазодилатацией субъективная и объективная симптоматика достоверно чаще (p<0,001) наблюдалась в гр. амлодипина / нифедипина ГИТС — 76,8 %, 95 % доверительный интервал (ДИ) (70,7;82,9), чем в гр. лерканидипина — 60,8 %, ДИ (56,1;65,5). Контроль артериального давления (АД) <140/90 мм рт.ст. либо <130/80 мм рт.ст. для больных диабетом и характер дополнительной антигипертензивной терапии (АГТ) были сходными в обеих гр. Приверженность терапии была хорошей (~ 93 %) и сопоставимой в обеих гр. Большинство ПЭ при приеме лерканидипина были слабо выраженны: 74,5 % vs 64 % при приеме амлодипина / нифедипина ГИТС (p=0,035). При этом частота тяжелых ПЭ в обеих гр. достоверно не различалась — 2,8 % и 3,6 %.
Заключение. Таким образом, в условиях повседневной клинической практики терапия высокими дозами лерканидипина ассоциируется с меньшей частотой связанных с вазодилатацией ПЭ, по сравнению с лечением высокими дозами амлодипина либо нифедипина ГИТС.

Ключевые слова: побочные эффекты, амлодипин, антигипертензивные препараты, дигидропиридины, гипертензия, лерканидипин, нифедипин ГИТС, переносимость, вазодилатация.

Aim. The TOLERANCE study was aimed to compare the tolerability of high doses of lercanidipine (20 mg) with that of other frequently used dihydropyridines (amlodipine 10 mg/nifedipine GITS 60 mg) in the treatment of essential hypertension (EAH) in daily clinical practice.
Material and methods. It was an observational, transversal, multicentre study performed in a Primary Care Setting. A total of 650 patients with EAH and age ≥18 years were included. They had been treated with high doses of lercanidipine (n=446) or amlodipine/nifedipine GITS (n=204) during at least 1 month and previously with low doses (10 mg, 5 mg, and 30 mg, respectively) of the same drugs.
Results. The main objective was to compare the rates of vasodilation-related adverse events (AE) between both groups. Rates of signs and symptoms related to vasodilation were significantly higher (p<0,001) in the amlodipine/

[*Адаптированный перевод из журнала Cardiovascular Therapeutics 2008; 26: 2-9].

nifedipine GITS group (76,8%, CI 95% [70,7;82,9]) than in lercanidipine group (60,8%, [56,1;65,5]). Blood pressure control (<140/90 mm Hg or <130/80 for diabetics) and type of concomitant antihypertensive medications were similar in both groups. Treatment compliance was good (~93%) and fairly comparable in both groups. Most AE with lercanidipine were mild (74,5% vs. 64% in amlodipine/nifedipine GITS group, p=0,035) whereas severe AE rates did not differ significantly between groups (2,8% vs. 3,6%).

Conclusion. In conclusion, treatment with lercanidipine at high doses is associated with a lower rate of AE related to vasodilation compared to high doses of amlodipine or nifedipine GITS in clinical practice.

Key words: Adverse effects, amlodipine, antihypertensive drugs, dihydropyridines, hypertension, lercanidipine, nifedipine GITS, tolerability, vasodilation.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из ведущих проблем здравоохранения, в связи с ее широкой распространенностью и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В настоящее время, реальные показатели контроля артериального давления (АД) далеки от целевого уровня 50 %, который предполагалось достигнуть к 2010г. [31]. В недавно выполненных клинических исследованиях было продемонстрировано, что у большинства больных контроль АД может быть достигнут лишь при назначении ≥ 2 антигипертензивных препаратов (АГП) [13,14]. Неадекватный контроль АГ может быть частично связан с недостаточной приверженностью пациентов терапии. Недостаточная приверженность лечению связана с целым рядом факторов, таких как побочные эффекты (ПЭ) при приеме АГП, необходимость пожизненного лечения и одновременного приема нескольких препаратов [24]. Антагонисты кальция (АК) широко используются для лечения АГ. К этой группе (гр.) АГП относится лерканидипин — высоко липофильный дигидропиридиновый (ДГП) препарат третьего поколения [5]. Антигипертензивное действие лерканидипина обусловлено периферической вазодилатацией и уменьшением общего периферического сопротивления (ОПС) [22]. Этот препарат характеризуется постепенным началом действия, в связи с его высокой липофильностью, проникновением в липидный бислой клеточных мембран и последующей диффузией к связывающим участкам рецепторов. Это позволяет избежать рефлекторной тахикардии, типичной для других ДГП, например, нифедипина [2,22]. Эффективность лерканидипина была изучена в простых [7,32,8,9] и сравнительных исследованиях [1,18,23]. В большинстве исследований начальная доза лерканидипина составляла 10 мг/сут. Монотерапия лерканидипином, как правило, хорошо переносится пациентами с мягкой и умеренной АГ [7,11]. Поскольку у пожилых больных выше вероятность развития ПЭ, применение этого хорошо переносимого АГП особенно актуально в данной гр. пациентов. Ранее была продемонстрирована безопасность терапии лерканидипином у больных пожилого и старческого возрастов [6,20].

Характерные для ДГП ПЭ, как правило, обусловлены вазодилатацией и представлены головной болью, головокружением, гиперемией лица и периферическими отеками [19]. В ранее выполненных исследованиях, сравнивавших лерканидипин с другими ДГП, такими как нитрендипин [27], нифедипин SR [26] и нифедипин ГИТС (гастроинтестинальная терапевтическая система) [12,28], была показана более низкая частота развития ПЭ при приеме лерканидипина. В то же время, следует помнить, что эти результаты были получены в клинических исследованиях, характеризующихся жесткими критериями включения и исключения. Сравнительные данные о переносимости лерканидипина в условиях реальной клинической практики остаются ограниченными.

Основной целью исследования TOLERANCE (**TO**lerabilidad de **LER**canidipino 20 mg frente a **A**mlodipino y **N**ifedipino en **C**ondicion**E**s normales de uso) было сравнение переносимости (оцениваемой по частоте развития связанных с вазодилатацией ПЭ) высоких доз лерканидипина и других ДГП (амлодипина и нифедипина ГИТС). Исследование проводилось в условиях первичного звена здравоохранения, максимально приближенных к повседневной клинической практике.

Методы

Это обсервационное, краткосрочное, многоцентровое исследование было выполнено в различных регионах Испании, в условиях первичного звена здравоохранения. В исследование вошли амбулаторно наблюдающиеся пациенты с эссенциальной АГ, в возрасте ≥18 лет, которые в течение не < 1 мес. принимали лерканидипин, амлодипин либо нифедипин ГИТС в низких дозах (10, 5 и 30 мг/сут., соответственно). Если пациенты не достигали целевого уровня АД, то им назначали более высокие дозы тех же самых препаратов (20, 10 и 60 мг/сут), по схеме 2:1:1. Терапия высокими дозами продолжалась в течение не < 1 мес. до включения больных в исследование (рисунок 1). Критерием исключения служила сердечная недостаточность (СН). У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен Этическим Комитетом Университетской клиники Ramon y Cajal (Мадрид).

Основной целью исследования была оценка частоты связанных с вазодилатацией ПЭ у больных, принимающих лерканидипин в дозе 20 мг/сут. Эти показатели сравнивались с таковыми для пациентов, лечащихся высокими дозами амлодипина либо нифедипина ГИТС. Дополнительные цели исследования включали:

- оценить частоту наиболее типичных ПЭ при приеме лерканидипина (ПЭ, отмечавшиеся в регистрационных клинических исследованиях с частотой >5 %);
- определить частоту ПЭ, согласно активным жалобам самих пациентов при ответе на вопрос “Отмечаете ли Вы дискомфорт, связанный с приемом препарата?”;
- оценить долю (%) больных с адекватным контролем АД в обеих гр. терапии;
- сравнить приверженность терапии для каждого из изучаемых препаратов.

Таблица 1

Клиническая характеристика участников исследования

	Всего (n=650)	Лерканидипин (n=446)	Амлодипин/ нифедипин (n=204)	*p*
Возраст (лет)	64,4 (11,1)	64,1 (10,9)	65,3 (11,4)	нд
Пол (мужской)	47 %	48 %	46 %	нд
ИМТ (кг/м^2)	28,4 (4,3)	28,5 (4,3)	28 (4,2)	нд
ОТ (см)	96,7 (15,5)	97 (15,7)	95,9 (15)	нд
Длительность заболевания (мес.)	63,7 (65,4)	62,2 (66)	66,9 (64,2)	нд
Курение	27,3 %	26,7 %	28,4 %	нд
СД	26,1 %	28,6 %	20,7 %	0,044
ГХС	47,7 %	46,2 %	51,1 %	нд
АГ в семейном анамнезе	56,7 %	54,9 %	60,4 %	нд

Примечание: данные представлены в виде средних значений (стандартных отклонений) либо процентов. Низкая доза: лечение низкими дозами ДГП. Высокая доза: лечение высокими дозами ДГП. нд — различия статистически не достоверны (p>0,05). ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ГХС — гиперхолестеринемия.

Информация о ПЭ активно сообщалась самими пациентами либо собиралась с помощью анкеты из 16 вопросов, сходной с таковой в исследовании COHORT [20]. Вопросы анкеты касались симптомов, связанных с вазодилатацией, а также ПЭ, наиболее часто отмечавшихся в регистрационных клинических исследованиях (см. Приложение 1). За адекватный контроль АД принимали АД <140/90 мм рт.ст. либо <130/80 мм рт.ст. у больных диабетом (СД) [3,14]. Поскольку данное исследование было направлено на максимальное приближение к условиям клинической практики, при недостижении целевого АД было возможным добавление других АГП.

АД измерялось с помощью стандартного ртутного сфигмоманометра. На основании двух измерений АД (в положении сидя, на одной и той же руке с интервалом 5 мин) рассчитывалось среднее значение АД, которое использовалось для последующего анализа. Все участники проходили комплексное клиническое обследование. Развернутый анализ крови с определением целого ряда гематологических и биохимических показателей, включая липидный профиль, выполняли в последние 3 мес. перед началом исследования.

Приверженность терапии определялась с помощью теста Haynes-Sackett [30].

Статистический анализ

Расчет величины выборки для данного исследования основывался на результатах двух ранее выполненных исследований [20,28]. С учетом частоты развития периферических отеков в первом исследовании [20] — 9 % в гр. лерканидипина vs 19 % в гр. амлодипина, и наличия гр. активного контроля, принимающей нифедипин ГИТС, для выявления аналогичных различий в вероятности возникновения отеков минимальное количество участников составляло 650 (при статистической силе исследования 90 % и величине α=0,05). Ожидали, что все участники будут доступны для дальнейшего наблюдения, поскольку исследование носило обсервационный характер.

Основной конечной точкой в этом исследовании была частота развития отеков нижних конечностей и других, связанных с вазодилатацией ПЭ, определяемая с помощью специальной анкеты (см. Приложение 1). Дополнительными конечными точками были частота ПЭ согласно активным жалобам самих пациентов, частота контроля АД, а также частота хорошей приверженности терапии по результатам теста Haynes-Sacket. Непрерывные переменные были представлены в виде средних значений и стандартных отклонений. При необходимости указывался 95 % ДИ. Различия между средними величинами разных параметров оценивались с помощью t-критерия Стьюдента. Различия между величинами, выраженными в виде процентов, а также между категориальными переменными, оценивались с помощью точного критерия Фишера. Критерием статистической значимости было значение p<0,05.

Результаты анализировали с помощью статистического пакета SAS. Логистический регрессионный анализ использовался для выявления факторов, влияющих на развитие связанных с вазодилатацией ПЭ (зависимая переменная). В качестве независимых переменных рассматривались клинические характеристики пациентов, факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний

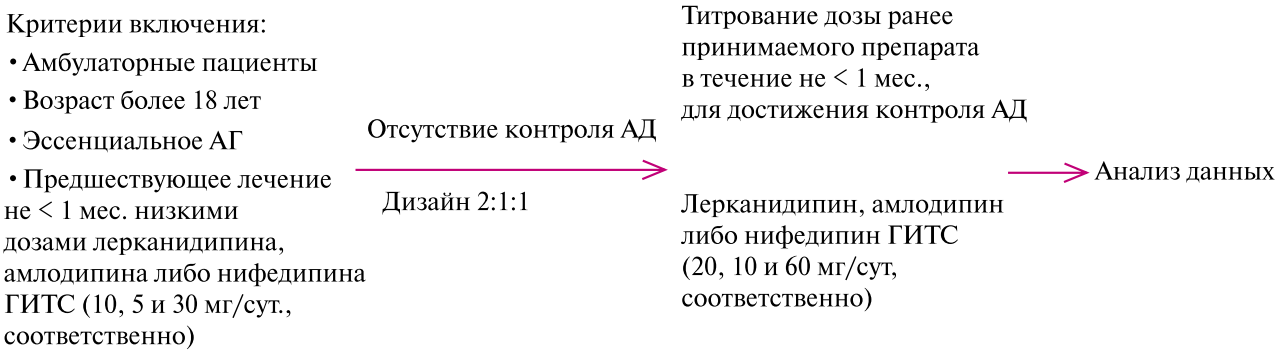


Рис. 1 Дизайн исследования.

Таблица 2

Динамика уровней АД и ЧСС за время исследования

	Всего (n=650)	Лерканидипин (n=446)	Амлодипин/ нифедипин* (n=204)
САД (низкая доза), мм рт.ст.	155,5 (13)	155,1 (13,8)	156,4 (11)
ДАД (низкая доза), мм рт.ст.	90,3 (8,3)	90,4 (8,4)	90,1 (8,2)
ЧСС (низкая доза), уд/мин	78,3 (8,7)	78 (8,7)	78 (8,7)
САД (высокая доза), мм рт.ст.	142,7 (12,4)	142,3 (12,2)	143,6 (12,7)
ДАД (высокая доза), мм рт.ст.	82,3 (7,7)	82 (7,6)	83 (8)
ЧСС (высокая доза), уд/мин	76,5 (8,3)	76,4 (8,4)	76,7 (8,2)

Примечание: САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; ЧСС — частота сердечных сокращений. *САД и ДАД: $p<0,05$ в гр. лерканидипина и амлодипина / нифедипина, по сравнению с терапией низкими дозами. p=нд для сравнения между гр. лерканидипина и амлодипина / нифедипина. ЧСС: p=нд – различия статестически недостоверны.

Таблица 3

Дополнительная АГТ

	Всего (n=650)	Лерканидипин (n=446)	Амлодипин/ нифедипин (n=204)	p
БРА	15,2 %	14,6 %	16,7 %	нд
ИАПФ	11,7 %	9 %	17,7 %	0,002
Диуретики	21,4 %	21,3 %	21,6 %	нд
β-адреноблокаторы	5,4 %	4,5 %	7,4 %	нд
α-адреноблокаторы	2,6 %	2,7 %	2,5 %	нд
Другие препараты	1,2 %	1,1 %	1,5 %	нд

Примечание: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина.

(ССЗ), поражение органов-мишеней (ПОМ), ассоциированные клинические состояния (АКС), дополнительная АГТ, другая сопутствующая терапия, а также ряд биохимических показателей.

Результаты

В целом, в исследование были включены 656 пациентов. В анализ вошли данные 650 (99,1 %) больных, из которых 446 (68,6 %) принимали лерканидипин и 204 (31,4 %) – амлодипин либо нифедипин ГИТС — n=113 и 91, соответственно. Среднее время наблюдения — 3,6 мес. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Динамика уровней АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) за время периода наблюдения представлена в таблице 2. Доля больных с адекватным контрол ем АД составляла 46,4 % в гр. лерканидипина и 38,1 % в гр. амлодипина / нифедипина ГИТС (p=ns). Данные о дополнительной АГТ в обеих гр. приведены в таблице 3. Больным, получающим амлодипин / нифедипин, чаще требовалась дополнительная АГТ, по сравнению с принимающими лерканидипин пациентами – 49 % 95 % ДИ [42,1;55,9] vs 38,3 % 95 % ДИ [33,8;42,8], соответственно; (p=0,013). Единственное различие в структуре дополнительной АГТ заключалось в более частом использовании ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в гр. амлодипина / нифедипина (17,7 % vs 9 %; p=0,002). Между обеими гр. не наблюдалось достоверных различий в уровнях изучаемых биохимических показателей (таблица 4).

Частота субъективной и объективной симптоматики, связанной с вазодилатацией, была достоверно выше ($p<0,001$) в гр. амлодипина / нифедипина – 76,8 %, 95 % ДИ [70,7;82,9], чем в гр. лерканидипина – 60,8 %, 95 % ДИ [56,1;65,5], при терапии высокими дозами этих препаратов. При терапии низкими дозами различия также были статистически значимыми ($p<0,001$): частота ПЭ составляла 41,2 % 95 % ДИ [36,3;46,1] для лерканидипина и 58,8 % 95 % ДИ [51,5;66,1] для амлодипина / нифедипина. В каждой гр. лечения различия при терапии высокими и низкими дозами были статистически достоверными — 60,8 % vs 41,2 % для лерканидипина и 76,8 % vs 58,8 % для амлодипина / нифедипина (для обоих сравнений $p<0,001$). В таблице 5 представлена частота ПЭ, выявляемых с помощью специальной анкеты, для обеих гр. лечения.

В гр. лерканидипина частота слабо выраженных, умеренно выраженных и тяжелых ПЭ достигала 74,5 % [69,1-79,9], 22,7 % [17,5-27,9] и 2,8 % [0,7-4,9], соответственно. В гр. амлодипина / нифедипина соответствующие показатели составляли 64 % [56-72], 32,4 % [24,6-40,2] и 3,6 % [0,5-6,7]. Различия между гр. лечения достигали статистической значимости для слабо выраженных (p=0,035) и умеренно выраженных (p=0,040), но не тяжелых ПЭ. В отношении ПЭ, регистрируемых согласно активным жалобам самих пациентов, достоверные различия между двумя гр. терапии ДГП отсутствовали. Для ~ 2,7 % больных из гр. лерканидипина и 6,1 % пациентов из гр. амлодипина / нифедипина наблюдение прекратилось в течение первого мес. терапии высокими дозами препаратов (p=нд).

Согласно результатам теста Haynes-Sackett, доля пациентов с хорошей приверженностью терапии была сходной в обеих гр. — 93,9 % для лерканидипина и 93,7 % для амлодипина / нифедипина (p=ns). Коррекция АГТ не требовалась у 91,2 % больных, получающих лерканидипин, по сравнению с 56,1 % пациентов, принимающих амлодипин / нифедипин ($p<0,001$). В таблице 6 представлены основные варианты коррекции терапии. В гр. лерканидипина наиболее часто требовалось добавление нового АГП (75,7 %), в то время как в гр. амлодипина / нифедипина наиболее частым вариантом коррекции лечения был переход на прием другого АК (68,3 %).

Таблица 4

Биохимические показатели для всех участников исследования и пациентов, принимающих лерканидипин либо амлодипин / нифедипин

	Всего (n=650)	Лерканидипин (n=446)	Амлодипин/ нифедипин (n=204)	*p*
Глюкоза (мг/дл)	112 (37,1)	113,1 (41,4)	109,5 (25,7)	нд
Креатинин (мг/дл)	1,0 (0,4)	1,0 (0,4)	1,0 (0,3)	нд
Натрий (мЭкв/л)	140 (4,7)	139,2 (5,0)	140,2 (4,1)	нд
Калий (мЭкв/л)	4,3 (0,5)	4,3 (0,5)	4,3 (0,5)	нд
Ураты (мг/дл)	5,8 (1,4)	5,8 (1,4)	5,9 (1,5)	нд
Холестерин (мг/дл)	216 (36,9)	217 (36,4)	214 (38)	нд
ЛВП (мг/дл)	53,7 (17)	54,6 (8)	51,9 (14,8)	нд
ЛНП (мг/дл)	136,4 (31,2)	136,5 (31,1)	136,2 (31,4)	нд
Триглицериды (мг/дл)	150,3 (68,9)	149,3 (58,2)	152,4 (87,8)	нд

Примечание: данные представлены в виде средних значений (стандартных отклонений); нд — различия статистически не достоверны (p>0,05). ЛВП — липопротеиды высокой плотности. ЛНП — липопротеиды низкой плотности.

Таблица 5

Объективная и субъективная симптоматика, выявляемая при помощи специальной анкеты, на фоне приема высоких доз дДГП

Симптоматика	Всего, % (n=650)	Лерканидипин, % (n=446)	Амлодипин/ нифедипин, % (n=204)	p
Отеки нижних конечностей	45,1	39,7	57,3	<0,001
Чувство распирания в ногах	31,4	25,7	44,1	<0,001
Головокружение	13,8	12,4	16,9	нд
Нарушения зрения	7,6	6,7	9,6	нд
Гиперемия лица	32,2	26,5	45,0	<0,001
Головная боль	30,4	25,4	41,6	<0,001
Перебои в работе сердца	13,6	10,9	19,7	0,006
Утомляемость	16,9	13,7	24,2	0,003
Боль в грудной клетке	4,5	4,5	4,5	нд
Одышка	8,4	6,8	11,9	0,049
Изжога	11,8	9,5	16,9	0,016
Задержка стула/ диарея	13,2	10,7	18,6	0,011
Кожные высыпания	7,4	4,6	13,5	<0,001
Сексуальная дисфункция	10,9	9	15,2	0,030
Набухание молочных желез	1,9	1,8	2,3	нд
Гиперплазия десен	2,5	2,0	3,4	нд

Примечание: нд — различия статистически не достоверны (p>0,05).

С помощью логистической регрессии были проанализированы факторы, способные влиять на развитие связанных с вазодилатацией ПЭ. Достоверными предикторами оказались мужской пол: отношение шансов (ОШ) 2,072, 95 % ДИ [1,395-3,077], малоподвижный образ жизни — ОШ 1,608, 95 % ДИ [1,085-2,384]), а также начальные признаки ССЗ — ОШ 6,102, 95 % ДИ [2,668-13,954] либо желудочно-кишечных заболеваний — ОШ 1,965, 95 % ДИ [1,157-3,335]. У больных в гр. лерканидипина риск развития этих ПЭ был ниже: ОШ 0,436, 95 % ДИ [0,278-0,684].

Обсуждение

Основной целью лечения АГ является достижение адекватного контроля АД и снижение уровня общего сердечно-сосудистого риска (ССР). Фармакологическое лечение АГ практически всегда необходимо продолжать пожизненно. Таким образом, АГП должны не только эффективно снижать уровень АД, но и отличаться хорошей переносимостью, для того чтобы обеспечить адекватную приверженность терапии. Антигипертензивная эффективность ДГП АК была продемонстрирована в целом ряде клинических исследований, однако практическое использование этой гр. препаратов зачастую ограничено развитием ПЭ, в частности, периферических отеков нижних конечностей. Следует отметить, что не все представители этого класса АГП обладают одинаковым спектром ПЭ. Так, новые ДГП характеризуются меньшей частотой развития нежелательных явлений, связанных с АГТ.

Основной целью исследования было сравнение переносимости высоких доз лерканидипина и высоких доз других ДГП (амлодипина / нифедипина ГИТС) в условиях повседневной клинической практики. Основной конечной точкой была частота связанных с вазодилатацией ПЭ. Этот показатель был достоверно выше в гр. амлодипина / нифедипина, чем в гр. лерканидипина. Данное различие не могло быть полностью объяснено более выраженным антигипертензивным эффектом на фоне приема амлодипина / нифедипина, поскольку частота контроля АД была сходной в обеих гр. При терапии низкими дозами изучаемых препаратов данное различие оставалось статистически достоверным. Отличия

Таблица 6

Коррекция режима АГТ, выполненная исследователями

	Всего (n=119)	Лерканидипин (n=37)	Амлодипин/ нифедипин (n=82)	*p*
Добавление нового препарата	44,5 %	75,7 %	30,5 %	<0,001
Уменьшение дозы АК	16 %	27 %	11 %	0,033
Отмена АК	5 %	2,7 %	6,1 %	нд
Замена АК	47,1 %	-	68,3 %	<0,001

Примечание: нд — различия статистически не достоверны.

Таблица 7

Заключение

Современное состояние проблемы	Научная новизна исследования
Неадекватный контроль АГ может частично объясняться недостаточной приверженностью пациентов АГТ.	В повседневной клинической практике терапия высокими дозами лерканидипина характеризуется более низкой частотой связанных с вазодилатацией ПЭ, по сравнению с приемом высоких доз амлодипина либо нифедипина ГИТС.
К факторам, влияющим на недостаточную приверженность терапии, относятся ПЭ АГП, необходимость пожизненного медикаментозного лечения и одновременного приема нескольких лекарственных средств.	Контроль АД (<140/90 мм рт. ст. либо <130/80 мм рт. ст. для больных СД) и характер дополнительной АГТ были сходными в обеих гр.
Монотерапия лерканидипином, как правило, хорошо переносится пациентами с мягкой и умеренной АГ.	

в частоте ПЭ также не были обусловлены дополнительной АГТ, поскольку характер последней не различался в обеих гр. Более того, частота приема ИАПФ — препаратов, которые способны уменьшать выраженность отеков нижних конечностей, связанных с терапией ДГП [33], была выше в гр. амлодипина / нифедипина. Точный механизм, за счет которого ИАПФ уменьшают экстравазацию жидкости на фоне приема ДГП, остается окончательно не изученным. Считается, что за счет преимущественной венодилатации на микроциркуляторном уровне ИАПФ противодействуют повышению капиллярного давления, обусловленному дилатацией прекапилляров при терапии ДГП.

Для каждого из изучаемых препаратов увеличение дозы сопровождалось повышением частоты субъективной и объективной симптоматики, связанной с вазодилатацией. Это позволяет предположить дозозависимый характер данных ПЭ. Частота отеков нижних конечностей была высокой в обеих гр.: 39,7 % при приеме лерканидипина и 57,1 % при терапии амлодипином / нифедипином, что согласовывалось с результатами ранее выполненных исследований [20]. Следует отметить, что наличие отеков нижних конечностей регистрировалось с помощью специальной анкеты. Субъективное чувство тяжести в ногах могло быть интерпретировано пациентами как наличие периферических отеков, что способно объяснить высокую частоту этого ПЭ в обеих гр.

Вазодилататорные отеки на фоне приема ДГП наиболее вероятно связаны с повышением внутрикапиллярного гидростатического давления и последующей фильтрацией жидкости из сосудистого русла в интерстиций. Было высказано предположение о связи этого ПЭ с дилатацией артериол, которая не сопровождается адекватной посткапиллярной вазодилатацией на фоне рефлекторного повышения активности симпатической нервной системы (СНС) [4,21]. Поскольку лерканидипин отличается от других ДГП по влиянию на плазменные уровни норадреналина и в меньшей степени вызывает симпатическую активацию [15,17], это может объяснять меньшую частоту развития периферических отеков при приеме лерканидипина, чем при лечении амлодипином либо нифедипином. Данное предположение согласуется с результатами ранее выполненных клинических исследований [1,7-9,18,20,23,32,25,28]. В то же время, в большинстве этих исследований начальная доза лерканидипина составляла 10 мг/сут. (низкая доза для настоящего исследования), и титрование дозы до 20 мг/сут. проводилось лишь при необходимости. Таким образом, большинство участников этих клинических исследований принимали низкие дозы лерканидипина. В представленном исследовании частота таких ПЭ, как утомляемость и сексуальная дисфункция, была достоверно ниже в гр. лерканидипина. Полученные результаты согласуются с данными, полученными в других работах [11].

Частота развития тяжелых ПЭ статистически не различалась между гр. лечения. В обеих гр. она была относительно низкой (~ 3 %), что свидетельствовало о хорошей переносимости препаратов. Приверженность терапии (даже с учетом ограничений теста, используемого для ее оценки) была очень хорошей и сопоставимой в обеих гр. (~ 94 %). Необходимость коррекции АГТ чаще возникала в гр. амлодипина / нифедипина, как показано в таблице 5. В частности, в гр. лерканидипина наиболее частым вариантом коррекции терапии было добавление нового АГП, в то время как в гр. амлодипина / нифедипина чаще всего проводилась замена принимаемого препарата на другой АК. В условиях повседневной клинической практики замена одного АК на другой — весьма частое явление. Это подтверждается данными ранее выполненных исследований, в которых пациентам с ПЭ, обусловленными приемом ДГП, производилась замена препарата на лерканидипин, что приводило к достоверному снижению частоты ПЭ [11,21,10].

В исследовании факторами, потенциально влияющими на развитие обусловленных вазодилатацией ПЭ, были мужской пол в отличие от ранее опубликованных данных [12]; малоподвижный образ жизни, вероятно, вследствие гравитационных факторов, а также начальные

Приложение 1

Анкета для оценки субъективной и объективной симптоматики

	Высокие дозы ДГП				Низкие дозы ДГП			
Отеки нижних конечностей	0	1	2	3	0	1	2	3
Чувство распирания, онемения, покалывания в ногах	0	1	2	3	0	1	2	3
Головокружение	0	1	2	3	0	1	2	3
Расстройства зрения	0	1	2	3	0	1	2	3
Гиперемия лица / чувство жара	0	1	2	3	0	1	2	3
Головная боль	0	1	2	3	0	1	2	3
Тахикардия / перебои в работе сердца	0	1	2	3	0	1	2	3
Утомляемость / слабость	0	1	2	3	0	1	2	3
Боль в грудной клетке	0	1	2	3	0	1	2	3
Одышка	0	1	2	3	0	1	2	3
Изжога	0	1	2	3	0	1	2	3
Задержка стула либо диарея	0	1	2	3	0	1	2	3
Кожные высыпания	0	1	2	3	0	1	2	3
Сексуальная дисфункция	0	1	2	3	0	1	2	3
Набухание молочных желез / гинекомастия	0	1	2	3	0	1	2	3
Отечность десен либо кровоточивость десен	0	1	2	3	0	1	2	3

Примечание: 0 — отсутствие симптоматики. 1 — слабо выраженная симптоматика (возникает эпизодически, не ограничивает повседневную активность). 2 — умеренно выраженная симптоматика (возникает часто, ограничивает повседневную активность). 3 — тяжелая симптоматика (препятствует выполнению повседневной активности).

проявления ССЗ и желудочно-кишечных заболеваний, возможно, в связи с независимым риском возникновения отеков нижних конечностей при ряде кардиологических и гастроэнтерологических заболеваний. Терапия лерканидипином являлась фактором, снижающим риск развития отеков, в отличие от лечения амлодипином либо нифедипином ГИТС.

Данное исследование носило обсервационный характер, с присущими этому виду исследований ограничениями. Обсервационный дизайн не позволяет использовать методы, уменьшающие вероятность систематической и случайной ошибки (например, рандомизацию). В то же время негативные последствия этого ограничения в исследовании были минимальными за счет достаточного количества участников и характера изучаемых конечных точек. Информация, получаемая в ходе обсервационных исследований, представляет большой интерес и дополняет результаты рандомизированных, контролируемых испытаний. В обсервационные исследования входит больше пожилых пациентов, с большей распространенностью сопутствующей патологии, что позволяет точнее оценить переносимость препаратов в условиях реальной клинической практики, по сравнению с рандомизированными, контролируемыми испытаниями. Для оценки приверженности терапии использовался метод интервью, предложенный Haynes и Sackett. Несмотря на ограничения данного метода, он способен адекватно оценить приверженность терапии в условиях повседневной клинической практики [16,29]. В таблице 7 обобщены основные результаты этого исследования.

Благодарность

Авторы выражают благодарность исследователям и сотрудникам всех участвующих в исследовании центров за их поддержку в решении клинических и технических проблем, а также д-ру Javier Ortega, MD, за помощь в редактировании статьи. Данное исследование было выполнено при поддержке компании Recordati España S.L., за счет предоставленного неограниченного гранта. Сбор и анализ данных на всех этапах осуществлялся независимо, во избежание искажения результатов.

Конфликт интересов

Авторы не имеют какого-либо конфликта интересов.

Литература

1. Agrawal R, Marx A, Haller H. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. J Hypertens 2006; 24:185-92.
2. Ambrosioni E, Circo A. Activity of lercanidipine administered in single and repeated doses once daily as monitored over 24 hours in patients with mild to moderate essential hypertension. J Cardiovasc PharmacoI 1997; 29(SuppI2): SI6-20.
3. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2005. Diabetes Care 2005; 28(Suppl 1): S1-79.
4. Angelico P, Guarnieri N, Leonardi A, Testa R. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4 dihydropyridines in isolated rabbit tissues. J Pharm PharmacoI 1999; 51: 709-14.
5. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine: A review of its efficacy in the management of hypertension. Drugs 2003; 63: 2449-72.
6. Barbagallo M, Barbagallo Sangiorgi G. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. Aging 2000; 12: 375-9.
7. Barrios V, Navarro A, Esteras A, et al. Investigators of ELYPSE Study (Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad). Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study. Blood Press 2002; 11: 95-100.
8. Barrios V, Escobar C, Navarro A, et al. LAURA Investigators Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: The LAURA study. Int J Clin Pract 2006a; 60: 1364-70.
9. Barrios V, Escobar C, Calderon A, et al. The effectiveness and tolerability of lercanidipine is independent of body mass index or body fat percent. The LERZAMIG study. Br J Cardiol 2006b; 13: 433-40.
10. Beckey C, Lundy A, Lutfi N. Lercanidipine in the treatment of hypertension. Ann Pharmacother 2007; 41: 465-73.
11. Borghi C, Prandin MG, Dormi A, Ambrosioni E; Study Group of the Regional Unit of the Italian Society of Hypertension Improved tolerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: The lercanidipine challenge trial. Blood Press 2003; (Suppll): 14-21.
12. Cherubini A, Fabris F, Ferrari E, et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine. and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: The ELderly and LErcanidipine (ELLE) study. Arch Gerontol Geriatr 2003; 37: 203-12.
13. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. ALLHAT Collaborative Research Group Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLRAT). J Clin Hypertens 2002; 4: 393-404.
14. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee (2003)/ European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
15. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Differential effects of lercanidipine and nifedipine GITS on plasma norepinephrine in chronic treatment of hypertension. Am J Hypertens 2003; 16: 596-9.
16. Gil V, Marinez JL, Munoz C, et al. A four year study of therapeutical observation of patients with hipertension. Rev Clin Esp 1993; 193: 351-6.
17. Grassi G, Serravalle G, Turri C, et al. Different behaviour of the sympathetic responses to acute and chronic blood pressure reductions induced by antihypertensive drugs. J Hypertens 1998; 16: 1357-69.
18. James IG, Jones A, Davies P. A randornised, double-blind, double-dummy comparison of the efficacy and tolerability of lercanidipine tablets and losartan tablets in patients with mild to moderate essential hypertension. J Hum Hypertens 2002; 16: 605-10.
19. Leonetti G. The safety profile of antihypertensive drugs as the key factor for the achievement of blood pressure control: Current experience with lercanidipne. High Blood Press 1999; 8: 92-101.
20. Leonetti G, Magnani B, Pessina Ac., et al, on behalf of the COHORT Study Group Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. Am J Hypertens 2002; 15: 932-40.
21. Lund-Johansen P, Stranden E, Helberg S, et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. J Hypertens 2003; 21: 1003-10.
22. Meredith PA. Lercanidipine: A novellipohilic dihydropyridine calcium antagonist with long duration of action and high vascular selectivity. Expert Opin Investig Drugs 1999; 8: 1043-62.
23. Millar-Craig M, Shaffu B, Greenough A, et al. Lercanidipine vs. lacidipine in isolated systolic hypertension. J Hum Hypertens 2003; 17: 799-806.
24. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005; 353: 487-97.
25. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Nuti M, et al. Heterogeneous effect of calcium antagonists on leg oedema: A comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients. J Hypertens 2003; 21: 1969-73.
26. Policicchio D, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with mild to moderate essential hypertension: A comparative study with slow-release nifedipine. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29(Suppl 2): S31-5.
27. Rengo F, Romis L. Activity of lercanidipine in double-blind comparison with nitrendipine in combination treatment of patients with resistant essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29(SuppI2): S54-8.
28. Romito R, Pansini MI, Perticone F, et al. Comparative effect of lercanidipine. Ielodipine. and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: The Lercanidipine in Adults (LEAD) Study. J Clin Hypertens 2003; 5: 249-53.
29. Roth MT, Ivey JL. Self-reported medication use in community-residing older adults: A pilot study. Am J Geriatr Pharmacother 2005; 3: 196-204.
30. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical Epidemiology 2nd ed., Boston: Little Brown & Company. Lercanidipine 1991.
31. U.S. Department of Health and Human Services (HHS) (2006) Healthy People 2010: With Understanding and Improving Health and Objectives for Improving Health 2nd ed. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, November 2000. More information available at www.healthypeople.gov; accessed October 31, 2006.
32. Viviani GL. Lercanidipine in type II diabetic patients with mild to moderate arterial hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 2002; 40: 133-9.
33. Weir MR, Rosenberger C, Fink JC. Pilot study to evaluate a water displacement technique to compare effects of diuretics and ACE inhibitors to alleviate lower extremity edema due to dihydropyridine calcium antagonists. Am J Hypertens 2001; 14: 963-8.

Поступила 29/10-2010

Динамика толщины комплекса интима-медия и объема бляшки сонных артерий на фоне двухлетней терапии антагонистом ангиотензиновых рецепторов. Исследование MORE (Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation)*

Штумпе К.О. и соавт.

Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study*

Kl. O. Stumpe[1], E. Agabiti-Rosei[2], T. Zielinski[3], D. Schremmer[4], J. Scholze[5], P. Laeis[6], P. Schwandt[7], M. Ludwig[8]; on behalf of the MORE Study investigators

[1]University of Bonn, Centre of Preventive Medicine, Bonn, Germany, [2]Department of Medical and Surgical Sciences, University of Brescia, Brescia, Italy, [3]Klinika Niewydolnosci Serca i Transplantologii, Instytut Kardiologii, Warszawa, Poland, [4]GKM Gesellschaft für Therapieforschung mbH, Munich, Germany, [5]Medizinische Poliklinik, CharitÉ-Universitätsmedizin, Berlin, Germany, [6]Daiichi Sankyo Europe GmbH, Munich, Germany, [7]Institute for Atherosclerosis Prevention, Munich, Germany, [8]University of Bonn, Benediktus Krankenhaus, Tutzing, Germany

Цель. Двойное слепое, клиническое исследование MORE было выполнено у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском с артериальной гипертензией (АГ), утолщением стенки и атеросклеротическими бляшками (АБ) сонных артерий (СА). С помощью неинвазивного двух- и трехмерного (2D, 3D) ультразвукового исследования (УЗИ) сравнивались эффекты двухлетней терапии олмесартаном медоксомилом и атенололом на толщину комплекса интима-медия (ТКИМ) и объем АБ общих СА (ОСА).
Методы. 165 пациентов с уровнем систолического и диастолического артериального давления (АД) 140-180/90-105 мм рт.ст. были рандомизированы в отношении приема олмесартана (20-40 мг/сут.) либо атенолола (50-100 мг/сут.). УЗИ выполнялось исходно, а также на 28, 52 и 104 нед. Основным критерием эффективности терапии была динамика (Δ) показателя ТКИМ ОСА по сравнению с исходным уровнем, оценивающаяся с помощью 2D УЗИ. Дополнительными конечными точками были динамика объема АБ (ΔPV), оцениваемая с помощью 3D УЗИ, и изменение уровней АД.
Результаты. Олмесартан и атенолол сопоставимо снижали показатель ТКИМ. Средние значения Δ ТКИМ составляли -0,090 мм (стандартная ошибка средней величины 0,015 мм) для олмесартана и -0,082 (0,014) мм для атенолола. Средние значения ΔPV достигали -4,4 (2,3) мкл и 0,1 (1,5) мкл, соответственно, без достоверных различий между группами (гр.) терапии. В то же время, в подгруппе пациентов с исходными показателями PV не ниже медианных значений (≥33,7 мкл) отмечались статистически достоверные различия ΔPV (p=0,023): этот показатель существенно снизился в гр. олмесартана (-11,5 (4,4) мкл), но не в гр. атенолола – 0,6 (2,5) мкл. Степень снижения АД у этих больных была сопоставимой.
Заключение. Снижение показателей ТКИМ ОСА и АД было сопоставимым на фоне терапии олмесартаном и атенололом. В то же время, уменьшение объема крупных АБ наблюдалось лишь в гр. олмесартана.

Ключевые слова: сонные артерии, атеросклероз, гипертензия, олмесартан, атенолол.

Aim. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study was a double-blind trial in patients with hypertension at increased cardiovascular risk with carotid wall thickening and a defined atherosclerotic plaque that used non-invasive 2- and 3-dimensional (D) ultrasound (US), to compare the effects of a 2-year treatment based on either olmesartan medoxomil or atenolol on common carotid (CC) intima-media thickness (IMT) and plaque volume (PV).
Methods. A total of 165 patients (with systolic/diastolic blood pressure 140–180/90–105 mm Hg) were randomized to receive either olmesartan (20–40 mg/day) or atenolol (50–100 mg/day). US was performed at baseline and 28, 52 and 104 weeks. The primary efficacy outcome was the change from baseline (Δ) in CC-IMT assessed by 2D US. Secondary outcomes included ΔPV assessed by 3D US and blood pressure (BP).

[*Адаптированный перевод из журнала Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease 2007; 1; 97-106].

Results. Olmesartan and atenolol produced comparable significant reductions in CC-IMT; mean ΔIMT (SEM) was –0,090 (0,015) mm for olmesartan and –0,082 (0,014) mm for atenolol. Mean ΔPV was –4,4 (2,3) μl and 0,1 (1,5) μl in the olmesartan and atenolol treated subjects, respectively, without significant between-treatment differences. In the subgroup of patients with baseline PV ≥ median (33,7 μl), significant between-treatment differences existed in ΔPV (p=0,023), because PV regressed significantly with olmesartan (ΔPV: –11,5 (4,4) μl) but not with atenolol (ΔPV: 0,6 (2,5) μl). In these patients BP reductions were comparable.
Conclusion. Carotid IMT and BP decreased similarly with olmesartan and atenolol, but only olmesartan reduced the volume of larger atherosclerotic plaques.

Key words: Carotid arteries, atherosclerosis, hypertension, olmesartan, atenolol.

Как было показано в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) оказывают антиатеросклеротическое действие независимо от их антигипертензивного эффекта [14,21,22]. Вплоть до настоящего времени, влияние БРА на состояние атеросклеротических бляшек (АБ) у человека остается недостаточно изученным. Ранее выполненные исследования, с помощью двухмерного (2D) ультразвука (УЗИ) оценивавшие толщину комплекса интима-медия (ТКИМ) сонных артерий (СА), как маркера генерализованного атеросклероза [8], продемонстрировали сопоставимое [1,11] либо более выраженное [16] снижение ТКИМ при терапии БРА, по сравнению с приемом β-адреноблокаторов (β-АБ). Роль атерогенных механизмов в патогенезе утолщения КИМ остается неясной, поскольку 2D УЗИ не позволяет по отдельности измерить толщину медии и интимы [18] и, следовательно, не может дифференцировать утолщение медии вследствие тензионного (гипертензивного) стресса от утолщения интимы, как раннего проявления атеросклероза [27]. Объем АБ (PV), измеренный с помощью 3D УЗИ [5], может являться более надежным показателем выраженности атеросклероза, чем ТКИМ [13]. Неинвазивная 3D УЗИ-визуализация СА все чаще рассматривается как точный и воспроизводимый метод измерения PV и оценки ответа последнего на терапию [6,10]. В исследовании MORE (**M**ulticentre **O**lmesartan atherosclerosis **R**egression **E**valuation) было впервые использовано 2D и 3D УЗИ СА для сравнения эффекта двухлетней терапии БРА (олмесартан медоксомил) либо β-АБ (атенолол) на динамику ТКИМ. Кроме того, в этом исследовании был выполнен апостериорный анализ динамики объема АБ у пациентов с АГ.

Методы

Участники исследования. Набор участников исследования осуществлялся в 31 клиническом центре Австрии, Германии, Италии, Польши и Чехии. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом каждого клинического центра, и у каждого из участников было получено письменное информированное согласие. Исследование, выполнявшееся в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации и требованиями Международной Конференции по гармонизации руководств надлежащей клинической практики, было зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov под номером NCT00185185. Исследование было начато в ноябре 2001г и завершено в феврале 2006г.

В исследовании участвовали мужчины и женщины европеоидной расы, в возрасте 35-75 лет, с наличием следующих критериев включения: измеренные в положении сидя уровни систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД) 140-180 и 90-105 мм рт.ст., соответственно; увеличение показателя ТКИМ общих СА (ОСА) до 0,8-1,6 мм; наличие не менее одной АБ в ОСА или луковице внутренней СА (ВСА) (объем АБ 4-500 мкл); наличие как минимум одного из факторов сердечно-сосудистого риска (ССР): курение, сахарный диабет (СД), дислипидемия (ДЛП) — холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛВП) <0,9 ммоль/л, либо ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) >2,6 ммоль/л, либо триглицериды (ТГ) >1,7 ммоль/л), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в анамнезе или сердечно-сосудистые осложнения.

Критерии исключения следующие: симптоматическая или злокачественная АГ, выраженное поражение клапанов сердца, мозговой инсульт (МИ), инфаркт миокарда (ИМ) в течение предшествующих 6 мес., атриовентрикулярная блокада (АВБ) 2-3 степеней (ст.), фибрилляция предсердий (ФП). Исключались пациенты, начавшие прием гиполипидемических средств и/или ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) либо блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) в предшествующие началу исследования 6 мес., а также больные, получавшие гиполипидемические средства ранее, чем за 6 мес. до начала исследования, но с изменением дозы препарата в этот период. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами каждого из участвующих клинических центров. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Терапия олмесартаном и атенололом. У пациентов, ранее получавших антигипертензивную терапию (АГТ), данные препараты отменялись на 2 нед. (период отмывания). После двухнедельной начальной фазы, в течение которой все больные принимали плацебо, выполнялась рандомизация в отношении двойного слепого приема олмесартана (20 мг; Sankyo Co., Ltd., Токио, Япония) либо атенолола (50 мг; Merckle, Ульм, Германия). Если на фоне приема этих доз в течение 4 нед не достигался контроль АД (ДАД >90 мм рт.ст. и/или САД >140 мм рт.ст.), дозы титровались до 40 мг/сут. однократно для олмесартана и 100 мг/сут. однократно для атенолола. К лечению добавлялся гидрохлортиазид (Гхт) (Isis Pharma, Цвикау, Германия) в дозе 12,5 мг, с последующим титрованием до 25 мг/сут., если АД оставалось неконтролируемым через 4 и 8 нед., соответственно. Компьютерный лист рандомизации был создан централизованно (PRA International, Манхейм, Германия). В каждом из участвующих клинических центров все пациенты получали лишь один из двух вариантов терапии. Образцы обоих препаратов предоставлялись в виде идентичных, не отличимых по внешнему виду капсул. Таблетки Гхт назначались открыто. Препараты предоставлялись компанией Sankyo Pharma GmbH, Пфаффенхофен, Германия; сбор и обработка данных, а также контроль качества осуществлялся компанией PRG1 Ltd., Дармштадт, Германия.

План обследования. Во время скрининга у всех участников выполнялось физикальное обследование, УЗИ-оценка ТКИМ и PV, измерение АД и определение рутинных лабораторных параметров. После рандомизации пациенты посещали клинические центры 10 раз. УЗИ-оценка ТКИМ и PV осуществлялась во время скрининга, на 28, 52 и 108 нед.

Три измерения уровней САД и ДАД выполнялись на каждом визите, между 6 и 11 ч утра, через ~ 24 ч от последнего приема препарата. АД измерялось с помощью сфигмоманометра, в положении сидя. Для анализа использовалось среднее значение, рассчитанное на основании 3 измерений.

Ультразвуковое исследование. УЗИ ТКИМ и PV выполнялось сертифицированными специалистами (см. Приложение) в 14 УЗИ-центрах, с помощью системы высокого разрешения Voluson 530 D MT, 2D-/3D CFMUltrasound System (Kretz-Technik AG, Ципф, Австрия), оборудованной датчиком (mechanical 10 MHz sector motor-driven probe), который обеспечивал осевое разрешение 0,1 мм. Степень выраженности возможного стеноза определялась с помощью интегрированной Допплер-системы (6,9 МГц). Все УЗИ-измерения выполнялись с помощью мануальной планиметрии. Полученные результаты записывались на видеопленку формата s-VHS и магнитооптические диски, которые затем отправлялись в Европейский Учебный Ультразвуковой Центр (European Ultrasound Teaching and Reading Centre; Фельдафинг, Германия). Слепая оценка результатов УЗИ и оценка качества выполнялись с помощью специальной 2D/3D системы анализа изображений (PPAS, Post Processing Image Analysis System), с возможностью повторного выполнения измерений на магнитооптических дисках.

ТКИМ. Процедура УЗИ и анализа изображений для оценки ТКИМ была описана ранее [11]. Показатель ТКИМ измерялся на дальней стенке ОСА, на участке длиной 1±0,3 см, расположенном проксимально по отношению к луковице ВСА. На полученном с помощью 2D УЗИ продольном изображении выполнялись три одиночных измерения для стороны с большим значением ТКИМ (левая или правая ОСА). Среднее значение, рассчитанное на основании 3 измерений, использовалось для последующих расчетов и статистического анализа. Диаметр просвета сосуда (LD) ОСА измерялся в конце диастолы, на том же самом сегменте, который использовался для оценки ТКИМ. Метод PPAS применялся для локализации границ интимы и просвета сосуда на ближней и дальней стенках ОСА, с последующим расчетом величины LD. Область поперечного сечения КИМ (CSA-IMT) рассчитывалась по стандартной методике [7]. Если при скрининге величина ТКИМ на стороне с большим значением этого показателя была ≥0,8 мм и ≤1,6 мм, пациент мог быть включен в исследование (при условии соответствия остальным критериям включения).

Объем АБ (PV). При оценке PV с помощью 3D УЗИ измерялся объем одной АБ без учета акустической тени вследствие минерализации в ОСА или луковице ВСА. При обнаружении более чем одной АБ, измерялась одна, наиболее крупная, с четкими проксимальными и дистальными границами; эта же АБ использовалась для всех последующих измерений. Для измерения PV выполнялось продольное сканирование ОСА и луковицы ВСА, с последующей оценкой PV, записью результатов на магнито-оптические диски и отправкой в Ультразвуковой Учебный Центр. Изображения получались в 3 ортогональных плоскостях — продольной, поперечной и горизонтальной. Расчет PV выполнялся в поперечной плоскости, начиная от края АБ и продвигаясь вдоль продольной оси до противоположного края АБ. Поперечное сечение АБ определялось на основании 8-12 поперечных размеров, с использованием системы 3D CFM. Среднее значение, рассчитанное на основании 3 измерений объема каждой АБ, использовалось для последующего анализа. Методология измерения и валидизации значений PV была описана ранее [9,10,12].

Надежность измерений ТКИМ и PV. Надежность измерений показателей, последовательно выполненных одним и тем же специалистом, либо разными специалистами (intra- and inter-reader variability), оценивалась с помощью одновременного слепого исследования контроля качества, по единой методике. Согласно протоколу, сканы 45 пациентов с одной АБ в ОСА либо луковице ВСА записывались на магнитооптические диски и видеопленку, без одновременной записи данных, позволяющих идентифицировать больного (индивидуальный номер пациента, дата оценки ТКИМ и PV, гр. лечения), и отправлялись в Ультразвуковой Учебный Центр для контроля качества. Тремя специалистами Ультразвукового Учебного Центра дважды выполнялась независимая оценка результатов. Внутриклассовый коэффициент корреляции (intra-class correlation coefficient, ICC), вычисляемый с помощью ковариационного анализа (ANCOVA) [20], использовался для оценки надежности измерений [19]. Показатель ICC среди 3 специалистов (внешняя вариабельность) составлял 0,978 для ТКИМ и 0,964 для PV. Для внутренней вариабельности (измерения, последовательно выполненные одним и тем же специалистом), значения ТКИМ достигали 0,994, 0,979 и 0,981 для первого, второго и третьего специалиста, соответственно. Значения PV составляли 0,985, 0,967 и 0,969, соответственно.

Конечные точки. Основной конечной точкой исследования была динамика ТКИМ ОСА на стороне с большими значениями ТКИМ, при сравнении исходных уровней и показателей на 104 нед. Вторичным критерием эффективности была динамика ТКИМ на 28 и 52 нед. Дополнительными конечными точками были динамика PV, общего среднего значения ТКИМ (среднее из двух измерений ТКИМ для обеих СА) и уровней САД и ДАД, при сравнении показателей, полученных исходно и на 28, 52 и 104 нед.

Статистический анализ. Основным критерием эффективности терапии была динамика ТКИМ на стороне с большими значениями ТКИМ к 104 нед. Размер выборки рассчитывался с помощью двустороннего *t*-теста, для значений α=0,05, β=0,20, ожидаемого стандартного отклонения 0,1 мм [11] и минимального клинически значимого эффекта терапии Δ=0,05 мм. Рассчитанное число пациентов в каждой гр. лечения составляло 64. Поскольку ожидаемая доля больных без возможности оценки эффективности терапии составляла 25 %, было решено рандомизировать 170 больных. Первичный анализ эффективности выполнялся в гр. рандомизации. Отсутствующие данные (через 1 и 2 г терапии) заменялись значениями, полученными при предшествующем визите (метод last observation-carried-forward, LOCF). Статистическая оценка основной конечной точки включала ковариационный анализ (ANCOVA), с гр. терапии и центром, где выполня-

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов в гр. рандомизации

Признак	Атенолол (n=77)	Олмесартан (n=78)
Возраст, лет	62,1 (6,6)	62,3 (7,4)
Пол, % мужчин	72,7	50,0
ИМТ, кг/м^2	27,3 (2,9)	27,5 (3,7)
ОХС сыворотки, ммоль/л	5,45 (1,0)	5,35 (0,86)
ХС ЛВП сыворотки, ммоль/л	1,38 (0,30)	1,50 (0,35)
ХС ЛНП сыворотки, ммоль/л	3,20 (0,87)	3,22 (0,67)
ТГ сыворотки, ммоль/л	1,85 (1,11)	1,62 (0,77)
МК сыворотки, мкмоль/л	353 (81)	359 (74)
САД, мм рт.ст.	157,1 (7,6)	157,6 (7,7)
ДАД, мм рт.ст.	96,3 (3,7)	95,9 (3,9)
Продолжительность АГ, лет	9,4 (8,4)	8,1 (6,6)
ССЗ в анамнезе, %	13,7	9,0
Курение в настоящее время, %	37,7	30,8
СД 2 типа, %	3,8	3,8
Предшествующая АГТ, %	64,9	61,5
Гиполипидемическая терапия:		
Статины, %	29,9	29,5
Фибраты, %	6,5	6,4
ТКИМ, мм	0,968 (0,16)	0,984 (0,18)
LD, мм	7,27 (1,3)	7,38 (1,2)
CSA-ТКИМ, мм^2	25,2 (6,9)	26,0 (6,4)
PV, мкл	50,5 (40,6)	49,7 (46,6)

Примечание: данные представлены в виде “средняя величина (стандартное отклонение)”. ИМТ — индекс массы тела.

лось УЗИ, как независимыми переменными и исходным значением ТКИМ как дополнительной переменной. Возможное взаимодействие между исходной величиной ТКИМ и эффектом терапии оценивалось с помощью включения этого взаимодействия в статистическую модель при дополнительном анализе. Количественные дополнительные конечные точки, такие как динамика PV (Δ PV) и АД, анализировались с помощью тех же ковариационных моделей (ANCOVA), что и основная конечная точка. Статистическая значимость изменения критериев эффективности терапии внутри гр. лечения определялась с помощью t-теста для одной выборки. Дополнительно выполнялся апостериорный (post-hoc) анализ динамики ТКИМ и Δ PV как дихотомических переменных (< или ≥ медианных значений). При использовании медианы в качестве разделительного значения, число пациентов в соответствующих подгруппах было приблизительно одинаковым. Возможные ассоциации между изучаемыми параметрами оценивались с помощью коэффициента корреляции Браве-Пирсона.

Результаты

Участники исследования

Из 442 скринированных пациентов, 174 были включены в исследование (рисунок 1). До рандомизации 9 больных отказались от дальнейшего участия в исследовании; таким образом, в анализ безопасности терапии были включены данные 165 пациентов (84 из гр. олмесартана и 81 из гр. атенолола). 10 больных прекратили участие в исследовании после приема как минимум одной дозы изучаемых препаратов, без возможности оценки эффективности терапии. Для анализа эффективности лечения в гр. рандомизации, таким образом, были использованы данные 155 пациентов (78 из гр. олмесартана и 77 из гр. атенолола). В гр. атенолола один пациент был исключен из анализа ТКИМ и PV вследствие технических проблем при выполнении УЗИ; таким образом, данные 76 больных из гр. атенолола вошли в анализ ТКИМ и PV. Обе гр. лечения были сопоставимы по своим исходным характеристикам (таблица 1), за исключением того, что в гр. атенолола было несколько больше мужчин, курильщиков и лиц с ССЗ в анамнезе. При поправке на эти факторы, результаты анализа конечных точек не менялись. Доля больных, получавших терапию постоянными дозами статинов до начала исследования и во время периода наблюдения, была одинаковой в обеих гр. лечения.

Доля участников, получавших монотерапию, незначительно различалась между двумя гр. Меньшие дозы препаратов принимали 33,8 % больных в гр. атенолола и 46,2 % пациентов в гр. олмесартана. По окончанию исследования, доля участников, получавших большую дозу изучаемого препарата в сочетании с Гхт, была выше в гр. атенолола (39,0 %), чем в гр. олмесартана (30,8 %).

Динамика артериального давления и лабораторных показателей

В обеих гр. терапии было отмечено существенное снижение уровней САД и ДАД на 104 нед.: -21,5/13,8 мм рт.ст. для атенолола и -24,6/15,2 мм рт.ст. для олмесартана. Ст. снижения АД была несколько более выраженной для олмесартана, чем для атенолола, однако эти различия не достига-

Таблица 2

Динамика (Δ) показателей ТКИМ, PV, LD и CSA-ТКИМ СА по сравнению с исходными уровнями

	Атенолол (n=76)			Олмесартан (n=78)			Различия* (n=154)	
	Среднее значение	Стандартная ошибка	p	Среднее значение	Стандартная ошибка	p	95 % ДИ	p
ΔТКИМ, мм								
28 нед.	-0,053	0,012	<0,0001	-0,057	0,012	<0,0001	-0,037; 0,033	0,9243
52 нед.	-0,070	0,016	<0,0001	-0,064	0,013	<0,0001	-0,032; 0,050	0,664
104 нед.	-0,082	0,014	<0,0001	-0,090	0,015	<0,0001	-0,045; 0,035	0,817
ΔPV, мкл								
28 нед.	-0,4	1,2	0,736	-3,4	1,9	0,081	-6,9;1,7	0,226
52 нед.	0,5	1,6	0,742	-3,8	2,2	0,091	-9,5;1,0	0,114
104 нед.	0,1	1,5	0,972	-4,4	2,3	0,059	-9,0;1,0	0,120
ΔLD, мм								
104 нед.	-0,22	0,14	0,126	-0,18	0,11	0,113	-0,25; 0,40	0,646
ΔCSA-ТКИМ, мм2								
104 нед.	-2,81	0,59	<0,0001	-3,18	0,63	<0,0001	-1,76; 1,42	0,832

Примечание: * различия между терапией олмесартаном и атенололом. (ДИ) Доверительные интервалы и значения *p* для различий между гр. терапии рассчитаны с помощью вариационного анализа, с поправкой на исходные уровни и центр, в котором выполнялось УЗИ.

ли статистической значимости (p=0,075 и 0,120 для САД и ДАД, соответственно). В обеих гр. снижение САД и ДАД регистрировалось на 28 и 52 нед. терапии (28 нед.: -20,6/13,3 мм рт.ст. для атенолола и -25,7/-14,3 мм рт.ст. для олмесартана; 52 нед.: -21,6/14,2 мм рт.ст. для атенолола и -25,6/-14,9 мм рт.ст. для олмесартана. Различия между гр. лечения на 28 и 52 нед. достигали статистической значимости для САД, но не ДАД (p=0,004 и 0,025, соответственно). В обеих гр. не было отмечено существенных изменений уровней общего ХС (ОХС), ХС ЛВП и ХС ЛНП, а также ТГ. Повышение уровня мочевой кислоты (МК) было несколько более выраженным в гр. атенолола — 18 мкмоль/л (p=0,012), чем в гр. олмесартана — 8,2 мкмоль/л (p=0,35), однако эти различия не были статистически достоверными.

Динамика ТКИМ

Показатели ТКИМ ОСА на стороне с большим значением ТКИМ достоверно снижались к 104 нед., по сравнению с исходным уровнем, в обеих гр. терапии (p<0,0001); различия между гр. атенолола и олмесартана не достигали статистической значимости (таблица 2). На 28 и 52 нед. снижение ТКИМ было статистически достоверным (p<0,0001) в обеих гр. терапии. Уменьшение LD было

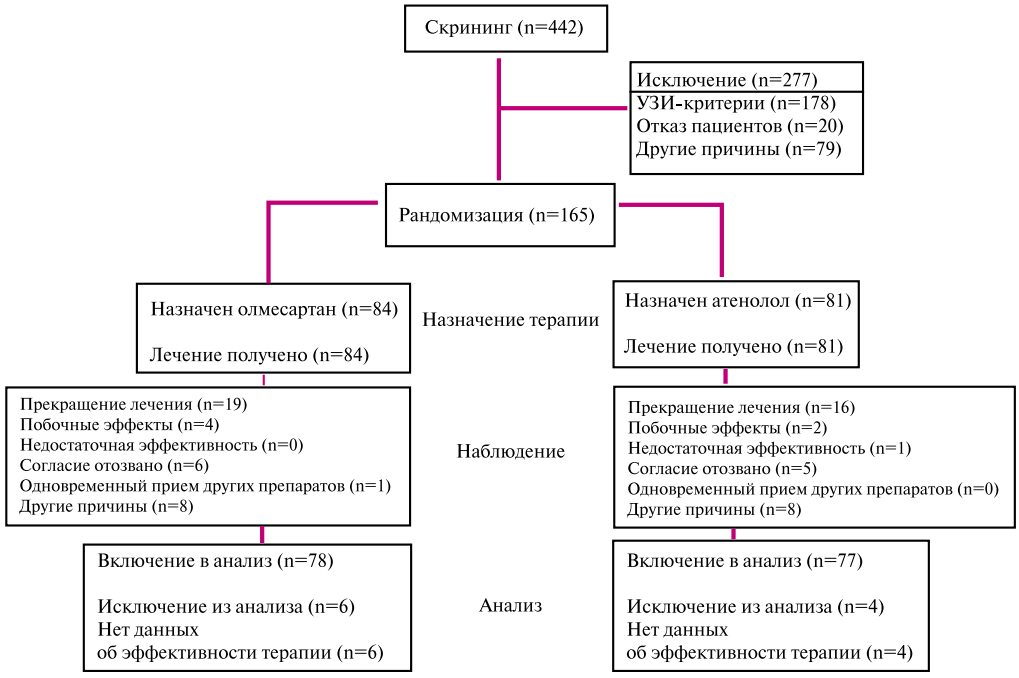


Рис. 1 Схема исследования, с указанием причин исключения участников

Таблица 3

Δ показателей ТКИМ и PV, по сравнению с исходными уровнями, в подгруппах пациентов† через 104 нед. наблюдения

	Атенолол (n=76)				Олмесартан (n=78)				Различия* (n=154)		
	n	Среднее значе-ние	Стан-дартная ошибка	p	n	Среднее значе-ние	Стан-дартная ошибка	p	n	95 % ДИ	p
ТКИМ исходно, мм											
< медианы	38	-0,055	0,016	0,001	35	-0,046	0,017	0,011	73	-0,045; 0,058	0,803
≥ медианы	38	-0,109	0,022	< 0,0001	43	-0,126	0,023	< 0,0001	81	-0,094; 0,035	0,368
PV исходно, мкл											
< медианы	35	-0,6	1,2	0,622	42	1,7	1,5	0,259	77	-0,3; 7,0	0,075
≥ медианы	41	0,6	2,5	0,817	36	-11,5	4,4	0,014	77	-21,1; -1,6	0,023

Примечание: † пациенты в гр. рандомизации, с исходными значениями ТКИМ и PV < и ≥ медианных; апостериорный (post-hoc) анализ. Различия между терапией олмесартаном и атенололом. Доверительные интервалы (ДИ) и значения *p* для различий между гр. терапии рассчитаны с помощью вариационного анализа, с поправкой на исходные уровни и центр, в котором выполнялось УЗИ.

недостоверно более выраженным у принимавших атенолол пациентов, по сравнению с получавшими олмесартан (таблица 2). Величина CSA-ТКИМ, рассчитываемая по значениям ТКИМ и LD, достоверно снижалась в обеих гр. (p<0,0001 для каждой из гр.). Динамика ТКИМ зависела от исходных значений этого показателя: r=-0,290, p=0,011 для атенолола и r=-0,189, p=0,087 для олмесартана. У лиц с исходными значениями ТКИМ не ниже медианных (0,93 мм), в обеих гр. лечения снижение ТКИМ было более выраженным, чем у лиц с исходными значениями ниже медианных. Общее снижение средней величины ТКИМ на 104 нед. было достоверным (p<0,0001) как в гр. атенолола (Δ=-0,047±0,009 мм), так и в гр. олмесартана (Δ=-0,054±0,013 мм). Эффект терапии проявлялся, начиная с 28 нед., при недостоверных различиях между гр. атенолола и олмесартана (таблица 3).

Δ PV

Близкое к достоверному снижение PV (p=0,059) отмечалось в гр. олмесартана, но не атенолола; различия между гр. терапии не были достоверными (таблица 2). В то же время, статистическое взаимодействие между исходными значениями PV и эффектом терапии было значимым (p<0,001). Δ PV, по сравнению с исходным уровнем, достоверно коррелировала с величиной этого показателя в начале исследования в гр. олмесартана (r=-0,593, p<0,0001), но не в гр. атенолола (r=-0,127, p=0,274; рисунок 2).

Апостериорный (post-hoc) анализ

Для дополнительного изучения корреляции между исходным объемом АБ и уменьшением PV на фоне терапии (рисунок 2), был выполнен апостериорный (post-hoc) анализ, который продемонстрировал, что в подгруппе больных с исходными значениями PV не ниже медианных (33,7 мкл) Δ PV достоверно (p=0,023) различалась в гр. лечения. На фоне приема олмесартана величина ΔPV достигала -11,5 мкл (p=0,014), в то время как при приеме атенолола этот показатель составлял +0,6 мкл (таблица 3). Достоверное снижение PV отмечалось уже на 28 нед. приема олмесартана и сохранялось в течение всего периода наблюдения; различия между гр. лечения достигали статистической значимости (p<0,05), начиная с 52 нед. (рисунок 3). Среди больных с PV не ниже медианных значений ст. снижения САД и ДАД была сопоставимой в обеих гр. лечения на 28 нед. (-23,5/-13,2 мм рт.ст. для атенолола, -23,3/-13,7 мм рт.ст. для олмесартана), 52 нед. (-25,2/-15,2 и -24,0/-15,2 мм рт.ст., соответственно) и 104 нед. (-23,6/-14,0 и -22,9/-15,5 мм рт. ст., соответственно).

Обсуждение

В двойном слепом исследовании MORE у пациентов с АГ и повышенным ССР оценивался эффект блокады ангиотензиновых рецепторов 1 типа при приеме олмесартана медоксомила, а также эффект блокады β-адренергических рецепторов при приеме атенолола на величину ТКИМ и показатели, отражающие атеросклеротическое поражение СА. Было показано, что прием как олмесартана, так и атенолола достоверно снижает величину ТКИМ СА, без существенного влияния на PV. В то же время, согласно результатам апостериорного анализа, терапия олмесартаном, но не атенололом, приводит к достоверному снижению PV у больных с исходными значениями объема АБ в СА не ниже медианной величины.

Достоверное снижение исходного показателя ТКИМ к 104 нед. терапии (основная конечная точка) отмечалось в обеих гр. лечения, без статистически значимых различий между гр. Также наблюдалось достоверное, сопоста-

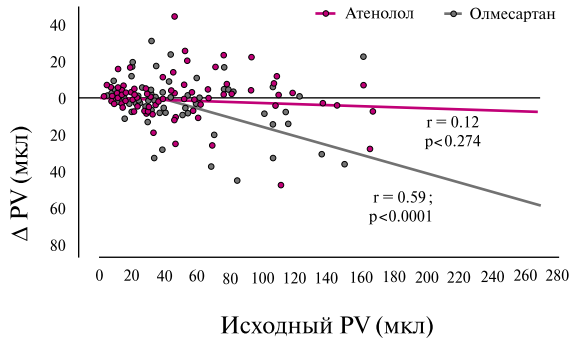
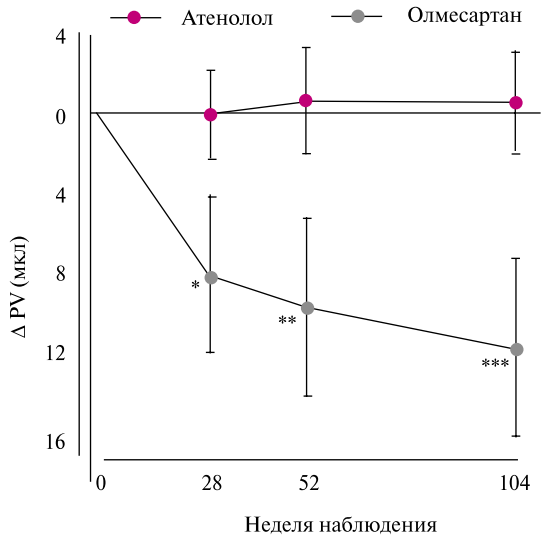


Рис. 2 Связь между исходным PV и Δ PV, по сравнению с исходным уровнем, в гр. олмесартана и атенолола.



Примечание: Стандартные ошибки средних значений представлены в виде горизонтальных линий.*p=0,044 по сравнению с исходным уровнем; 0,083 по сравнению с атенололом; **p=0,036 по сравнению с исходным уровнем; 0,032 по сравнению с атенололом; ***p=0,014 по сравнению с исходным уровнем; 0,023 по сравнению с атенололом.

Рис. 3 Средние изменения PV на 28, 52 и 104 нед. наблюдения у принимавших атенолол (n=41) либо олмесартан (n=36) пациентов с исходным PV не ниже медианного (33,7 мкл).

вимое в обеих гр. снижение показателя CSA-ТКИМ, отражающего массу сосудистой стенки. Изменения параметров IMT и CSA-ТКИМ ассоциировались с сопоставимым снижением уровней САД и ДАД в каждой из гр. терапии. Эти данные подтверждают ранее полученные доказательства связи снижения АД с уменьшением ТКИМ и массы крупных артерий [2,23]. Полученные данные также согласуются с результатами двух недавно завершенных исследований, показавших сопоставимое влияние блокады ангиотензиновых рецепторов лозартаном и кандесартаном и блокады β-адренорецепторов на ТКИМ у больных АГ [2,11]. В другом исследовании терапия лозартаном приводила к более выраженному снижению ТКИМ, чем прием атенолола [16]. В исследовании большее снижение ТКИМ отмечалось среди пациентов с большими исходными значениями этого параметра, в соответствии с результатами исследования VHAS (**V**erapamil in **H**ypertension and **A**therosclerosis **S**tudy), также продемонстрировавшего более выраженное уменьшение ТКИМ на фоне АГТ у больных с большей ТКИМ [26].

УЗИ СА не позволяет измерить толщину медии и интимы по отдельности и, следовательно, не способно дифференцировать ремоделирование медии, как результат адаптации к гипертензионному стрессу, от утолщения интимы, как раннего проявления атеросклероза [27]. В то же время, динамика ТКИМ в исследовании MORE, по всей видимости, отражает обратное развитие ремоделирования медии, а не регресс атеросклеротических изменений, поскольку величина ТКИМ измерялась в дистальном отделе ОСА, на участках, свободных от АБ, а также с учетом специфичности ремоделирования медии при АГ [4]. Таким образом, результаты позволяют предположить, что блокада ангиотензиновых и β-адренергических рецепторов может быть одинаково эффективной в отношении обратного развития гипертрофии сосудистой стенки.

В исследовании MORE также изучалась Δ PV на фоне терапии олмесартаном и атенололом. Измерение АБ с помощью 3D УЗИ позволяет непосредственно оценить распространенность локального атеросклероза. На сегодняшний день, Δ PV считается наиболее надежным маркером, как прогрессирования, так и обратного развития атеросклероза [6,13]. Было отмечено небольшое, близкое к статистически значимому снижение средних значений PV в гр. олмесартана. Результаты апостериорного анализа продемонстрировали выраженную, статистически достоверную корреляцию между Δ PV и исходными значениями PV в гр. олмесартана, а также более выраженное уменьшение PV на фоне приема олмесартана у больных с большей исходной величиной PV. В частности, среди пациентов с исходным PV больше медианного, наблюдалось достоверно более выраженное снижение PV в гр. олмесартана, по сравнению с гр. атенолола. Эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, вследствие относительно небольшого размера выборки и апостериорного характера анализа в подгруппах. С учетом данных ограничений, было показано существенное, статистически значимое снижение объема крупных АБ в гр. олмесартана, начиная с 28 нед. терапии. В гр. атенолола достоверной Δ PV не наблюдалось.

С технической и методологической точки зрения, полученные результаты были достаточно надежными, поскольку во всех центрах показатели PV измерялись квалифицированными, сертифицированными специалистами с помощью идентичного 3D УЗИ-оборудования. Качество анализа данных обеспечивалось за счет записи результатов УЗИ на видеопленке и магнитооптических дисках в каждом центре и последующего стандартизованного анализа изображений в одной центральной УЗИ-лаборатории, с использованием специального программного обеспечения. Надежность измерений, выполняемых отдельными специалистами, а также одним и тем же специалистом в разное время, была высокой (см. раздел “Методы”), что позволяет считать использованную методику адекватной для оценки Δ PV.

Результаты анализа Δ PV в подгруппах пациентов с исходными значениями PV выше медианных заставляют задуматься о причинах более выраженного эффекта олмесартана на АБ большего объема. Одной из причин может быть ограниченная способность метода регистрировать динамику АБ малого объема. Ранее выполненный анализ влияния PV на вариабельность 3D УЗИ-измерений PV, выполненных одним и тем же специалистом, показал, что вариабельность увеличивается при меньшем и уменьшается при большем PV [6].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе влияния медикаментозной блокады ангиотензиновых рецепторов на Δ PV, остаются неясными. Снижение АД может играть определенную роль в уменьшении PV. В исследовании среднее снижение САД на 28 и 52 нед. было достоверно более выраженным в гр. олмесартана, чем в гр. атенолола. В то же время, уменьшение PV на фоне приема олмесартана не объяснялось лишь снижением АД: в частности, в подгруппе больных со значениями PV выше медианных ст. снижения САД и ДАД в течение всего периода наблюдения была одинаковой для гр. олмесартана и атенолола. Определенную роль могут играть разли-

чия уровней центрального аортального давления [25]. Различия эффектов двух изучаемых препаратов на PV вряд ли объясняются различиями в сопутствующей терапии статинами, поскольку доля больных, получавших постоянные дозы статинов, была одинаковой в гр. атенолола и олмесартана. Обе гр. терапии также не отличались по сывороточным уровням ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП и ТГ, либо по динамике этих показателей. Таким образом, наиболее вероятна роль других механизмов. Экспериментальные данные свидетельствуют об участии активации ангиотензиновых рецепторов 1 типа в процессах развития и дальнейшего прогрессирования атеросклероза [15]. Исследования на лабораторных мышах с "выключением" (knockout) как ангиотензиновых рецепторов 1А типа, так и рецепторов к АпоЕ показали, что "выключение" ангиотензиновых рецепторов 1 типа либо их блокада ирбесартаном приводит к выраженному подавлению прогрессирования атеросклероза аорты и дисфункции эндотелия [23]. Исследования у приматов подтвердили эти данные, а также продемонстрировали, что лозартан и олмесартан замедляют отложение липидов в аорте животных, получающих диету с высоким содержанием ХС [14,21]. Было показано, что олмесартан приводит к обратному развитию липидных отложений в аорте обезьян с гиперхолестеринемией, индуцированной диетой [22].

В настоящем исследовании атенолол, в отличие от олмесартана, не влиял на PV. Атенолол был выбран в качестве препарата сравнения, как один из наиболее широко применяемых β-АБ. Он также использовался в качестве препарата сравнения в ряде рандомизированных, клинических испытаний, изучающих влияние АГТ на ТКИМ [1,11,16,27].

В недавно выполненном мета-анализе была поставлена под сомнение антигипертензивная эффективность атенолола и его применение в качестве референсного препарата в исследованиях, изучающих клинические исходы при АГ [3]. Атенолол является высоко гидрофильным веществом, плохо проникающим в липидосодержащие ткани [3,17], в отличие от высоко липофильного олмесартана. Известно, что антиатеросклеротические свойства более выражены у липофильных лекарственных средств. Эти принципиальные отличия фармакологических характеристик атенолола и олмесартана также могли объяснять их различное влияние на снижение PV. По этическим соображениям дизайн настоящего исследования не предполагал наличие гр. плацебо-контроля.

Следует отметить, что исследование имело пилотный характер в отношении изучения Δ PV и не обладало достаточной статистической мощностью для оценки этой дополнительной конечной точки. Апостериорный анализ в подгруппах, сформированных на основании исходной величины PV, не был запланирован до начала исследования. Для уточнения роли блокады ангиотензиновых рецепторов в обратном развитии атеросклероза необходимо проведение дополнительных, более крупных исследований с участием пациентов с АБ большого объема.

Таким образом, исследование MORE продемонстрировало сопоставимое снижение ТКИМ на фоне приема олмесартана и атенолола у пациентов с АГ и атеросклеротическим поражением СА. Уменьшение объема крупных АБ было более выраженным у больных, принимающих олмесартан, несмотря на одинаковое снижение уровней АД в обеих гр. терапии. Это свидетельствует о том, что антиатеросклеротическое действие олмесартана не зависит от его антигипертензивного эффекта.

Приложение

Руководящий комитет:

Klaus O. Stumpe, MD; Enrico Agabiti-Rosei, MD; Dieter Schremmer, PhD; Tomasz Zielinkski, MD; Jürgen Scholze, MD; Peter Schwandt, MD; Malte Ludwig, MD

Выполнявшие УЗИ специалисты:

Австрия: R. Mathies, Фельдкирх. **Германия:** U. Jürger, Эссен; I. Stumpe, Бонн; E. Fritschka, Бад Брюкенау; U. Daberkow, Берлин. **Италия:** M.L. Muiesan, Брешия; S. Viola, Брешия; C. Monteduro, Брешия. **Польша:** D. Czarnecka, Краков; W. Wojciechowska, Краков; M. Kazmierski, Катовице; D. Rynkun, Варшава; T. Zielinski, Варшава; M. Piero, Вроцлав; A. Cwynar, Вроцлав; S. Powierza, Вроцлав; H. Grzelak-Szafranska, Вроцлав; E. Staniszewska-Marszalak, Вроцлав. **Чехия:** K. Gorican, T. Veiser, A. Linhart, L. Golan, M. Poulová, M. Cholt, Прага.

Европейский Ультразвуковой Учебный Центр (European Ultrasound Teaching and Reading Centre, EUTARC), Фельдафинг, Германия:

Специалисты, выполнявшие анализ УЗИ-данных:

A. von Petzinger-Kruthoff, M. von Buquoy, M. Lennarz, M. Ludwig

Статистик:

Uwe Haag, Шрисхайм, Германия

Благодарность

Авторы выражают благодарность всем специалистам, выполнявшим исследование MORE, за их отличную работу.

Литература

1. Ariff B, et al. Candesartan- and atenolol-based treatments induce different patterns of carotid artery and left ventricular remodelling in hypertension. Stroke 2006; 37: 2381-4.
2. Boutouyrie P, et al. Local pulse pressure, and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. Circulation 2000; 101: 2601-6.
3. Carlberg B, et al. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004; 364: 1684-9.
4. Chobanian AV. 1989 Corcoran lecture: Adaptive and maladaptive response of the arterial wall to hypertension. Hypertension 1990; 15: 666-74.
5. Fenster A, et al. Three-dimensional ultrasound imaging. Phys Med Biol 2001; 46: 67-99.
6. Landry A, et al. Measurement of carotid plaque volume by 3-dimensional ultrasound. Stroke 2004; 35: 864-9.
7. Linhart A, et al. Carotid artery and left ventricular structural relationship in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. Atherosclerosis 1996; 15: 127: 103-12.
8. Lorenz MW, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness. Circulation 2007; 115: 459-67.
9. Ludwig M. 3D-Sonographie. Klinische Angiologie 1997; 137-75.
10. Ludwig M, et al. Limitations of 2-dimensional (D)-ultrasound imaging for the quantitative assessment of common carotid artery atherosclerosis: superiority of high-resolution 3-D-ultrasonography. J Hypertens 1998; 16(suppl 12): S104.
11. Ludwig M, et al. Comparison of the effects of losartan and atenolol on common carotid artery intima-media thickness in patients with hypertension: results of a 2-year, double-blind, randomized, controlled study. Clin Ther 2002; 24: 1175-93.
12. Ludwig M, et al. Reproducibility of 3D-ultrasound assessment of carotid plaque in patients with cardiovascular risk. Atherosclerosis 2007; 8(suppl 1): S134.
13. Mintz GS, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS): a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. JACC 2001; 37: 1478-92.
14. Miyazaki M, Takai S. Anti-atherosclerotic efficacy of olmesartan. J Hum Hypertens 2002; 16(suppl 2): S7-12.
15. Nickenig G, Harrison DG. The AT (1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: part I: oxidative stress and atherogenesis. Circulation 2002; 105: 393-6.
16. Olsen MH, et al. Losartan but not atenolol reduce carotid artery hypertrophy in essential hypertension. A LIFE substudy. Blood Press 2005; 14: 177-83.
17. Parker GW, et al. Central beta-adrenergic mechanism may modulate ischaemic ventricular fibrillation in pigs. Circ Res 1990; 66: 259-70.
18. Persson J, et al. Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis. Direct and indirect validation. Arterioscler Thromb 1994; 14: 261-4.
19. Shoukri MM. Reliability for continuous scale measurements. In Shoukri, M.M. Measures of interobserver agreement. Chapman & Hall/CRC: Boca Raton 2004.
20. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability. Psychological Bulletin 1979; 86: 420-8.
21. StrawnWB, et al. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. Circulation 2000; 101: 1586-93.
22. Takai S, et al. The regressive effect of an angiotensin II receptor blocker on formed fatty streaks in monkeys fed a high-cholesterol diet. J Hypertens 2005; 23: 1879-86.
23. Wang JG, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke 2006; 37(7): 1933-40.
24. Wassmann S, et al. Inhibition of dietinduced atherosclerosis and endothelial dysfunction in apolipoprotein E/angiotensin II type 1A receptor double-knockout mice. Circulation 2004; 110: 3062-7.
25. Williams B, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006; 113(9): 1213-25.
26. Zanchetti A, et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. J Hypertens 1998; 16: 1667-76.
27. Zanchetti A, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. Circulation 2002; 106: 2422-7.

Поступила 29/10-2010

Клиническая фармакология комбинации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция: преимущества комбинации периндоприла аргинина и амлодипина

М.В. Леонова

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава. Москва, Россия

Clinical pharmacology of the combination of ACE inhibitors and calcium antagonists: benefits of the perindopril arginine and amlodipine combination

M.V. Leonova

Russian State Medical University. Moscow, Russia

Представлены современные данные по механизмам действия и клинической эффективности двух классов кардиоваскулярных препаратов – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов кальция (АК), в аспекте их применения у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС). ИАПФ и АК обладают комплементарным механизмом действия на тонус сосудов и дисфункцию эндотелия, обеспечивают синергизмом действия в снижении артериального давления (АД), а также в достижении плейотропных и органопротективных эффектов, уменьшении развития неблагоприятных исходов, что обосновывает предпосылки для их сочетанного применения в лечении кардиоваскулярных заболеваний. Наибольшее практическое значение и доказательную базу имеют периндоприл и амлодипин, применяющиеся как в монотерапии, так и в виде комбинации.

Ключевые слова: ренин-ангиотензиновая система, дисфункция эндотелия, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты кальция, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца.

The paper reviews the modern evidence on mechanisms of action and clinical effectiveness of two cardiovascular medication classes – angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and calcium antagonists (CA), used for the treatment of patients with arterial hypertension (AH) and coronary heart disease (CHD). ACE inhibitors and CA have complementary effects on vascular tone and endothelial function, as well as synergetic action in terms of blood pressure (BP) reduction, pleiotropic effects, organo-protection, and clinical event prevention. Therefore, these mediations can be used as combined cardiovascular therapy. Perindopril and amlodipine, both as monotherapy or combined treatment, have the largest evidence base and potential for clinical practice.

Key words: Renin-angiotensin system, endothelial dysfunction, ACE inhibitors, calcium antagonists, arterial hypertension, coronary heart disease.

Артериальная гипертония (АГ) является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) современности и относится к факторам риска (ФР) ССЗ и смертности в кардиоваскулярном континууме. Контроль АГ и уровня артериального давления (АД) имеет принципиально важное значение в профилактике поражения органов-мишеней (ПОМ) и развития осложнений. Эффективность контроля уровня АД у больных в реальной практике остается невысокой (~ 30 %), а в России не превышает 22 % [1].

Анализ крупных клинических исследований (КИ) последнего десятилетия показал, что достижению высокой антигипертензивной эффективности в лечении больных АГ способствует применение комбинированной терапии. Современные международные и отечественные рекомендации по лечению АГ (ЕОК/ЕОГ, 2007; ВНОК, 2004, 2008) расширяют возможности применения комбинированной антигипертензивной терапии (КАГТ) у подавляющего большинства больных АГ. Вместе с тем, пересматривается

©Леонова М.В., 2010
Тел.: (499) 261-23-08, +7 (915) 320-43-79
e-mail: anti23@mail.ru

[Леонова М.В. – профессор кафедры клинической фармакологии].

состав наиболее рациональных, эффективных и безопасных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП).

В течение нескольких десятилетий основу КАГТ составляли тиазидные диуретики (тД), в основном гидрохлоротиазид (Гхт), которые обеспечивали фармакодинамические предпосылки для повышения эффективности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов (БРА) к ангиотензину II (АТII) и β-адреноблокаторов (β-АБ). Однако безопасность длительного применения тД была подвергнута сомнению по причине неблагоприятных метаболических расстройств, приводящих к развитию метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета (СД) [2]. Причем, диабетогенный эффект тД не снижается при использовании малых доз или комбинации с АГП с благоприятным метаболическим действием (ИАПФ или БРАII). В этой связи, вместо тД в составе КАГТ стали применяться антагонисты кальция (АК). Наиболее изученными являются комбинации ИАПФ и АК, имеющие не только теоретические обоснования, но и доказательства высокой эффективности в КИ. Наиболее значимые результаты аддитивного эффекта были получены в таких крупных КИ, как ASCOT (**A**nglo-**S**candinavian **C**ardiac **O**utcomes **T**rial) и EUROPA (**Eu**ropean trial on **R**eduction **O**f cardiac events with **P**erindopril in stable coronary **A**rtery disease), в которых изучалось влияние комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС).

В статье будут рассмотрены экспериментальные и клинические предпосылки, подтверждающие аддитивные эффекты блокирования ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и кальциевых каналов, как в снижении АД, так и в предупреждении сердечно-сосудистых (ССО) и почечных осложнений.

Эффекты, связанные с блокадой РАС

РАС играет ведущую роль в патофизиологии ССЗ и почечных заболеваний, реализуемую через мощный эффектор – АТII. К основным эффектам АТII, реализуемым через AT_1-рецепторы, относятся вазоконстрикция, задержка натрия, активация симпатической нервной системы (СНС), пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки, развитие окислительного стресса (ОС) и процессов воспаления сосудистой стенки, приводящих к дисфункции эндотелия (ДЭ). Нормальный эндотелий продуцирует оксид азота (NO), простациклин, тканевой активатор плазминогена (ТАП), необходимые для обеспечения вазодилатации и антитромботических эффектов. В эндотелии образуется АПФ, участвующий в преобразовании АТI в АТII, который противодействует вазодилатации, в т.ч. через продукцию эндотелина-1, повышает риск тромбозов путем активации факторов адгезии, ингибитора-1 плазменогена (PAI-1), и способствует повышению жесткости сосудов [3]. В настоящее время стало известно, что АПФ представляет собой фермент, имеющий 2 активных каталитических домена – N- и С-терминал. Любой из доменов АПФ может селективно взаимодействовать с АТI, блокируя его превращение в АТII, тогда как для взаимодействия с брадикинином требуется участие обоих доменов [4,5]. Брадикинин является мощным стимулятором образования NO и других релаксирующих факторов в эндотелии (таблица 1). При развитии ДЭ нарушается продукция NO и баланс между NO и АТII, в результате снижается вазодилатирующая активность сосудистой стенки, что лежит в основе развития АГ и других сосудистых заболеваний [6].

ИАПФ блокируют образование АТII и деградацию брадикинина, что способствует развитию эффектов NO и улучшению эндотелиальной функции (ЭФ), вазодилатации, уменьшению воспаления сосудистой стенки, ОС и активности тромбоцитов, повышению фибринолитической активности. Несмотря на то, что эти эффекты считаются класс-специфичными, не все ИАПФ показали равнозначные действия в предупреждении ССО в КИ. Возможные различия ИАПФ связаны с различиями во влиянии на ДЭ – наиболее важную мишень для достижения вторичной профилактики ССО.

ИАПФ появились до открытия двух каталитических доменов АПФ, и изучение различий в степени аффинности разных препаратов к этим активным доменам АПФ проводилось гораздо позднее. В исследованиях in vitro с помощью радиолигандных методов были тестированы наиболее часто применяемые в клинической практике ИАПФ: эналаприл, периндоприл, рамиприл, квинаприл, трандолаприл [6]. По степени аффинности к местам связывания с АПФ препараты были определены в следующий ряд: квинаприлат> трандолаприлат> рамиприлат> периндоприлат>эналаприлат. Все препараты показали более высокую степень аффинности к местам связывания с брадикинином, чем с АТI, что свидетельствует о преимущественном действии препаратов на брадикинин. По степени аффинности к местам связывания с АТI препараты были распределены в следующий ряд: эналаприлат> квинаприлат> трандолаприлат> рамиприлат> периндоприлат, а по аффинности к брадикинину: квинаприлат> эналаприлат> трандолаприлат> рамиприлат> периндоприлат. При этом индекс селективности брадикинин/АТI составил 1,0 для эналаприлата, а максимальный был для периндоприлата (1,44), что свидетельствует о преимущественной активности препарата в отношении брадикинина (рисунок 1) [6].

В другом экспериментальном исследовании in vivo на животных проводилась сравнительная оценка влияния тех же ИАПФ в эквивалентных дозах на активность NO [7]. На фоне сопоставимого по степени (ст.) снижения систолического АД (САД) антигипертензивного эффекта, были отмечены достоверные различия в степени экспрессии и активности NO-синтазы в эндотелии аорты. Все препараты достоверно повышали экспрессию и активность NO-синтазы; по силе действия препараты распределились следующим образом: периндоприл>трандолаприл≈квинаприл≈рамиприл≈эналаприл (рисунок 2); причем, периндоприл показал достоверно более выраженную стимулирующую активность на NO-синтазу, в сравнении с другими ИАПФ. Аналогичные результаты и закономерности наблюдались по влиянию на NO-синтазы в миокарде экспериментальных животных. Таким образом, во всех исследованиях периндоприл продемонстрировал наиболее выраженное модулирующее влияние на NO, несмотря на меньшую тропность к АПФ.

Брадикинин оказывает выраженный антиапоптотический эффект в отношении клеток эндотелия и миокарда. Апоптоз эндотелиальных клеток является инициирующим в развитии атеросклероза. ИАПФ, улучшая ЭФ, способны ингибировать скорость апоптоза эндотелия путем стимуляции продукции брадикинина и NO, оказывающих антиапоптотический эффект, а также устраняя проапоптотический эффект АТII в эндотелии. Не все ИАПФ обладают клинически значимым замедлением апоптоза эндотелиальных клеток. В экспериментальном исследовании in vivo

Таблица 1

Эффекты блокады РАС

Эффекты, связанные с подавлением образования АТII	Эффекты, связанные с подавлением деградации брадикинина
↓ вазоконстрикция	↑ вазодилатация
↓ адгезия моноцитов	↑ антиадгезия моноцитов
↓ пролиферация и миграция ГМК	↑ экспрессии NO
↓ активность ингибитора-1 ТАП (PAI-1) и тромбогенез	↑ ТАП и фибринолиза
↓ деградация матрикса	↑ антиремоделирующий эффект
↓ продукция свободных радикалов	↑ антиокислительный эффект
↓ ДЭ	↑ защиты ЭФ

Примечание: адаптировано из [6].

у животных сравнение 5 препаратов показало достоверное замедление апоптоза лишь при применении периндоприла, что согласуется с его преимуществом действия на брадикинин; по силе действия все препараты расположились в ряду: периндоприл>рамиприл>>квинаприл≈трандолаприл≈эналаприл (рисунок 3); причем этот эффект не зависел от антигипертензивного действия [8].

Экспериментальные данные о преимуществах периндоприла в достижении улучшения ЭФ получили подтверждение в КИ. В КИ PERTINENT (**Per**indopril-**T**hrombosis, **In**flammation, Endothelial dysfunction and **Ne**urohormonal activatio**n** **T**rial) (субисследование EUROPA) у пациентов с ИБС через 1 г терапии периндоприлом в дозе 8 мг/сут. наблюдалось достоверное и клинически значимое повышение уровня брадикинина на 15 % и снижение уровня АТII на 27 %, экспрессия NO-синтазы на 19 % и активности на 27 %, а также уменьшение скорости апоптоза эндотелия на 31 % [9].

В КИ показано, что блокада РАС снижает риск ССО и смертности и демонстрирует преимущества для пациентов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), сердечной недостаточностью (СН), диабетической и недиабетической нефропатией. Периндоприл имеет большую доказательную базу по кардиопротективному – EUROPA, нефропротективному – PUTS (**P**erindopril Therape**ut**ic **S**afety study) и церебропротективному действию – PROGRESS (**P**erindopril **Pro**tection a**g**ainst **Re**ccurrent **S**troke **S**tudy).

Эффекты, связанные с блокадой кальциевых каналов

Инфлюкс ионов кальция по кальциевым каналам L-типа обеспечивает увеличение внутриклеточной концентрации кальция в ГМК сосудистой стенки и приводит к вазоконтрикции. Блокирование кальциевых каналов АК приводит к дилатации крупных резистивных артерий, а также ряду плейотропных эффектов: они способствуют фибринолизу путем повышения активности ТАП, уменьшают воспаление после ишемии миокарда, тормозят пролиферацию ГМК и внеклеточного матрикса, апоптоз эндотелиальных клеток [10].

АК III поколения, включая амлодипин, отличаются высокой степенью липофильности, что обеспечивает им возможность вступать в прочное физико-химическое взаимодействие с мембранными фосфолипидами (ФЛ) клеток. В результате, концентрация амлодипина в мембранах клеток в 10 тыс. раз выше, чем во внеклеточном пространстве; это позволяет обеспечивать длительное взаимодействие с кальциевыми каналами клеточных мембран, прежде всего ГМК [11].

Главным плейотропным эффектом АК является антиатеросклеротический эффект. Он связан со способностью высоколипофильных АК уменьшать агрегацию липопротеидов низкой плотности (ЛНП) с мембранными липидами клеток, что лежит в основе повреждения клеток, ДЭ и деструктивного воспаления, ассоциируемыми с атеросклерозом. В экспериментальных условиях высоколипофильный амлодипин ингибировал пероксидацию липидов, что связано с донацией протонов к липидным молекулам и не зависело от влияния на кальциевые каналы [12]. В этом проявляется антиокислительное действие амлодипина, которое нашло подтверждение в исследованиях in vivo, а в последующем в КИ.

АК III поколения улучшают функцию клеток эндотелия посредством стимуляции секреции NO и восстановления баланса между АТII и NO, несмотря на отсутствие в них кальциевых каналов L-типа. У амлодипина данный эффект реализуется через локальную кининовую систему и рецептор-зависимый механизм брадикинина [13]. Сегодня установлено, что амлодипин представляет собой рацемическую смесь S- и R-изомеров. Именно R-изомер амлодипина отвечает за высвобождение NO [14]. В отличие от амлодипина, другие АК (нифедипин, дилтиазем) не показали такого эффекта.

ГМК содержат большое число кальциевых каналов, что определяет их высокую чувствительность к АК. АК, благодаря поддержанию гомеостаза внутриклеточного кальция способны влиять на пролиферацию и миграцию ГМК, что также является частью антиатерогенного эффекта. Вместе с тем, данный механизм АК может быть связан с влиянием на экспрессию генов роста, поддерживающих баланс факторов пролиферации, а также с модулированием активности металлопротеиназ [15].

Антиатерогенный эффект амлодипина впервые был выявлен в экспериментальных исследованиях in vivo у животных, в которых после применения препарата

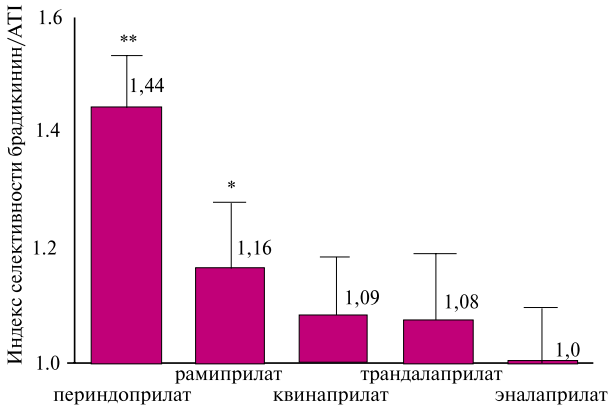


Рис. 1 Относительная селективность ИАПФ по отношению к брадикинину и АТI [6].

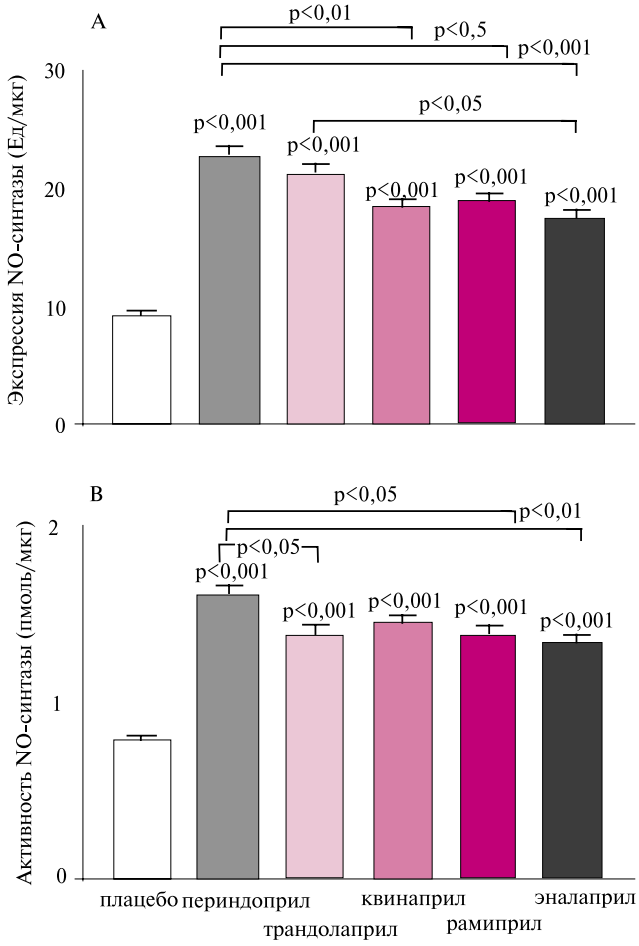


Рис. 2 Сравнение влияния разных ИАПФ на экспрессию и активность NO-синтазы в эндотелии аорты у экспериментальных животных [7].

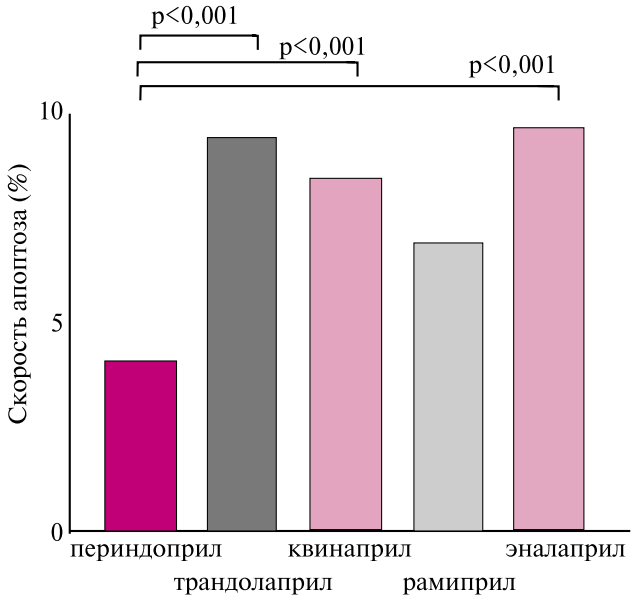


Рис. 3 Сравнение влияния разных ИАПФ на скорость апоптоза эндотелиальных клеток у экспериментальных животных [8].

наблюдалось дозозависимое уменьшение атеросклеротического повреждения аорты [16].

Амлодипин был первым АК, доказавшим наличие клинически значимого антиатеросклеротического эффекта в КИ. В первом КИ PREVENT (**P**rospective **R**andomized **E**valuation of the **V**ascular **E**ffects of **N**orvasc **T**rial) (n=825), посвященном изучению атеросклеротического эффекта амлодипина у больных ИБС, было показано достоверное замедление прогрессии каротидного атеросклероза, что ассоциировалось со снижением риска развития ССО – относительный риск (ОР)=0,69, госпитализаций в связи с обострением ИБС и ХСН (ОР=0,65) и реваскуляризации (ОР=0,57) [17]. В последующем КИ CAMELOT (**C**omparison of **Am**lodipine vs **E**nalapril to **L**imit **O**ccurrences of **T**hrombosis) (n=1991) у больных ИБС изучалась динамика состояния атеросклеротической бляшки (АБ) в коронарных артериях (КА) и было показано достоверное замедление роста АБ на фоне терапии амлодипином (в отличие от эналаприла и плацебо), что также ассоциировалось со снижением риска ССО на 31 % [18].

АК улучшают прогноз у больных АГ; по результатам мета-анализов КИ они показали преимущества по наибольшему снижению риска инсультов (МИ) [19]. Наряду с выраженным антигипертензивным эффектом, АК (преимущественно амлодипин) имеют преимущества в лечении ИБС, улучшая исходы. Среди АК амлодипин имеет наибольшую доказательную базу по отдаленной эффективности, а также наличие доказанного антиатерогенного эффекта.

Комбинация блокады РАС и кальциевых каналов

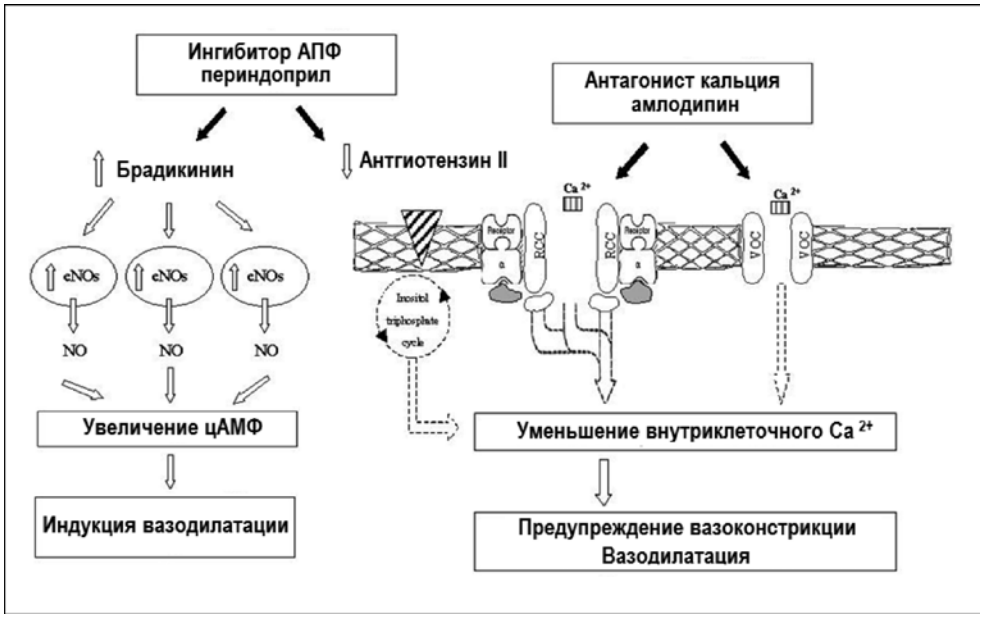
Комбинация препаратов, блокирующих РАС (ИАПФ) и кальциевые каналы (АК), позволяет достигать синергизм в антигипертензивном действии и улучшении переносимости благодаря взаимодополняющим множественным механизмам действия на патогенетические звенья АГ.

Синергизм антигипертензивного эффекта ИАПФ и АК достигается благодаря комплементарному фармакологическому действию в релаксации сосудов, предупреждении вазоконстрикции и вазодилатации. ИАПФ и АК реализуют вазодилатацию разными механизмами: ИАПФ – через уменьшение вазоконстрикторных эффектов AТII и потенцирование эффектов брадикинина, который стимулирует NO продукцию; АК – через уменьшение внутриклеточного кальция (рисунок 4) [20].

При изучении антигипертензивной эффективности новой фиксированной комбинации амлодипина 5 мг и периндоприла аргинина 5 мг (Престанс, Лаборатории Сервье, Франция) в обсервационном КИ STRONG (Safety & efficacy analysis of coversyl amlodipine in uncontrolled and newly diagnosed hypertension) у 1250 пациентов с АГ было показано, что через 8 нед. терапии целевого уровня АД (>140/90 мм рт.ст.) достигли 66,1 % пациентов, в т.ч. в группе (гр.) больных с нелеченной и неадекватно леченной АГ в режиме монотерапии или КАГТ (рисунок 5), что демонстрирует синергизм фармакодинамических эффектов двух препаратов разных классов [21].

АК, обеспечивая выраженную вазодилатацию, могут приводить к активации СНС и РАС, что клинически проявляется сердцебиением или тахикардией. Вазодилатация на фоне ИАПФ не сопровождается тахикардией, вследствие подавления активности СНС и РАС, что также может противодействовать контррегуляции эффекту АК.

Антигипертензивный эффект ИАПФ и АК проявляется не только снижением периферического, но и центрального АД в аорте. Повышенное аортальное АД и пульсовое



Примечание: eNOS – NO-синтаза; ROC – рецептор-зависимые кальциевые кагалы; VOC – вольтаж-зависимые кальциевые каналы; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат.

Рис. 4 Синергизм фармакологических эффектов ИАПФ и АК [20].

АД (ПАД) связаны с повышением жесткости стенки крупных периферических артерий, отражающих пульсовую волну (ПВ). Клинически повышенное аортальное АД увеличивает риск МИ и коронарных осложнений. В исследовании CAFÉ (**C**oundit **A**rtery **F**unction **E**valuation) на фоне терапии амлодипином/периндоприлом отмечалось достоверное снижение центрального аортального АД, что ассоциировалось с преимуществом в снижении неблагоприятных ССО в сравнении с терапией β-АБ/Д [22].

Помимо основного гемодинамического действия, ИАПФ и АК обладают целым спектром дополнительных органопротективных и плейотропных эффектов, которые также усиливаются при их комбинации.

Блокада РАС и кальциевых каналов обеспечивает аддитивное кардиопротективное действие. ИАПФ оказывают кардиопротективное действие путем потенцирования продукции NO, опосредуемой через брадикинин-зависимые механизмы и торможение апоптоза миоцитов [23]. АК оказывают кардиопротективное действие благодаря уменьшению перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция, что имеет профилактический эффект и дополняет эффекты ИАПФ. В эксперименте на ткани изолированных коронарных микрососудов было установлено, что амлодипин стимулировал рамиприлат-потенцируемую продукцию NO на 105 %, а рамиприлат стимулировал амлодипин-потенцируемую продукцию NO на 77 % [24]. Аналогичные данные об аддитивном действии ИАПФ и АК были получены в экспериментах на ткани миокарда по влиянию на потребность в кислороде.

Нейрогуморальный дисбаланс между ATII и NO, ассоциируемый с ДЭ, проявляется также воспалением и ремоделированием после ишемии миокарда. В экспериментальных исследованиях (ЭИ) сочетанное применение амлодипина и беназеприла достоверно более значимо снижало уровень маркеров воспаления: тумор некротизирующий фактор (ТНФ), интерлейкин 6 (ИЛ-6) и увеличивало содержание метаболитов NO в кардиальной интерстициальной жидкости, чем при монотерапии, а по данным гистологических исследований ограничивало зону инфаркта (ИМ) и уменьшало клеточное воспаление [24]. В другом ЭИ было установлено, что АК и ИАПФ оказывают комплементарное действие против ремоделирования миокарда путем нормализации отношения стенка/просвет в сосудах миокарда: АК увеличивали толщину стенки, а ИАПФ – подавляли активность факторов роста [25]. АК приводят к вазодилатации коронарных сосудов и предупреждают вазоспастическую стенокардию. Таким образом, комбинация ИАПФ и АК может быть полезна не только в лечении АГ, но и ИБС.

Комбинация ИАПФ и АК оказывает синергизм влияния на фибринолитическую активность. ИАПФ подавляют активность ингибитора-1 плазминогена (PAI-1); АК повышают активность ТАП; в результате достоверно уменьшается индекс PAI-1/ТАП. Данный фибринолитический эффект развивается вне зависимости от выраженности антигипертензивного эффекта: корреляция между уровнем PAI-1 и ТАП и степенью снижения АД отсутствовала [26]. Таким образом, фибринолитический эффект комбинации препаратов также способствует улучшению прогноза у больных ИБС.

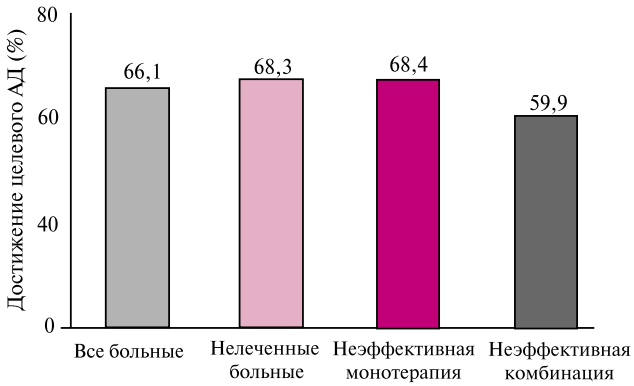


Рис. 5 Частота достижения целевого уровня АД на фоне терапии комбинацией периндоприл аргинин/амлодипин (Престанс) [21].

Таблица 2

ОР развития исходов на фоне терапии амлодипином/периндоприлом в исследовании ASCOT-BPLA

Вторичные и отдельные исходы	Частота на 1 тыс. больных		ОР
	амлодипин/ периндоприл	атенолол/ бендрофлюметиазид	
Все коронарные случаи	14,6	16,8	0,87*
Все инсульты	6,2	8,1	0,77*
Нестабильная стенокардия	1,4	2,0	0,68*
Заболевания периферических артерий	2,5	3,9	0,65*
Нарушение функции почек	7,7	9,1	0,85*
Все случаи ХСН	2,5	3,0	0,84
Новые случаи СД	11,0	15,9	0,70*
Сердечно-сосудистая смертность	4,9	6,5	0,76*
ОС	13,9	15,5	0,89*

Примечание: *статистическая значимость.

Таблица 3

ОР развития исходов на фоне терапии амлодипином/беназеприлом в исследовании ACCOMPLISH

Вторичные и отдельные исходы	Частота (%)		ОР
	амлодипин/беназеприл	беназеприл/Гхт	
Все ИМ	2,2	2,8	0,78*
Все МИ	1,9	2,3	0,84
Нестабильная стенокардия	0,8	1,0	0,75
Реваскуляризация	5,8	6,7	0,86*
Госпитализации с ХСН	1,7	1,7	1,04
Все сердечно-сосудистые исходы	8,6	10,3	0,83*
Сердечно-сосудистая смертность	1,9	2,3	0,80
ОС	4,1	4,5	0,83*

Примечание: *статистическая значимость.

Блокада РАС и кальциевых каналов обеспечивает аддитивное нефропротективное действие в виде нормализации протеинурии, что также опосредовано влиянием на ДЭ. ИАПФ обладают доказанным клинически значимым нефропротективным действием, как у больных АГ, так и СД. В исследовании у больных АГ и СД периндоприл приводил к нормализации микроальмуминурии (МАУ) в 50 % случаев [27]. АК способны потенцировать антипротеинурическое действие ИАПФ и уменьшение повреждения почек [28].

Побочные эффекты комбинации блокаторов РАС и кальциевых каналов

Известно, что развитие кашля – главного класс-специфичного побочного эффекта (ПЭ) ИАПФ, сопряжено с повышенной активностью брадикинина, хотя и другие медиаторы вовлечены в этот механизм ($ПГЕ_2$, субстанция Р и др. тахикины). Несмотря на высокую аффинность к брадикинину, периндоприл относится к препаратам с наименьшей частотой развития кашля. Этот факт подтвердился в КИ PERTINENT и STRONG. Добавление к ИАПФ АК дигидропиридиновой гр. (амлодипина, нифедипина) позволяет уменьшить выраженность этого ПЭ у пациентов [29]. Возможными механизмами является подавление синтеза простагландинов или влияние на центральную регуляцию кашлевого рефлекса через кальций-зависимые механизмы в проводящих путях солитарного тракта [29].

С другой стороны, ИАПФ способны уменьшать выраженность ПЭ АК дигидропиридиновой гр. – отеки в области лодыжек. Развитие отеков является результатом вазодилатирующего эффекта АК, проявляющегося преимущественно на уровне прекапилляров, вследствие чего повышается гидростатическое капиллярное давление. Среди АК амлодипин отличается наиболее высокой частотой развития отеков в области лодыжек (до 22 %). Добавление ИАПФ способствует нормализации гидростатического давления между прекапиллярами и посткапиллярами в результате вазодилатирующего эффекта, что приводит к уменьшению экссудации жидкости в интерстициальные ткани. В различных КИ с применением комбинаций АК и ИАПФ была отмечена меньшая частоты развития отеков в сравнении с монотерапией АК.

Отдаленная эффективность комбинации блокаторов РАС и кальциевых каналов

За прошедшие годы завершилось несколько крупных КИ, в которых изучалась отдаленная эффективность комбинаций ИАПФ и АК у больных АГ и ИБС в сравнении с комбинациями на основе тД.

В КИ ASCOT-BPLA (Ambulatory Blood-Pressure Monitoring) (n=19257) в течение 5,5 лет пациенты с АГ высокого риска получали терапию амлодипином/периндоприлом и атенололом/бендрофлюметиазидом. Основными исходами в оценке эффективности лечения были: первичная точка – смертность от ИБС и частота нефатальных случаев ИМ, а также вторичные исходы (смертность, отдельные исходы). Частота применения КАГТ достигала > 85 %. Частота наступления первичной точки исследования была на 10 % (нд.) меньше в гр. лечения амлодипином/периндоприлом по сравнению с гр. атенолол/бендрофлюметиазид, а частота комбинированной конечной точки (смертность от ИБС, нефатальный ИМ и частота реваскуляризации) оказалась достоверно меньшей на 14 %. ОР развития отдельных исходов, включая МИ, СН, все коронарные осложнения, сердечно-сосу-

Таблица 4

ОР развития исходов на фоне терапии верапамил/трандолаприл в исследовании INVEST

Вторичные и отдельные исходы	Частота на 1 тыс. пациенто/лет		ОР
	верапамил/трандолаприл	β-АБ/Д	
Все коронарные случаи	14,6	16,8	0,87*
Все МИ	6,2	8,1	0,77*
Нестабильная стенокардия	1,4	2,0	0,68*
Заболевания периферических артерий	2,5	3,9	0,65*
Нарушение функции почек	7,7	9,1	0,85*
Все случаи ХСН	2,5	3,0	0,84
Новые случаи СД	11,0	15,9	0,70*
Сердечно-сосудистая смертность	4,9	6,5	0,76*
ОС	13,9	15,5	0,89*

Примечание: *статистическая значимость.

Таблица 5

Сравнение отдаленных результатов на фоне лечения комбинацией АК/периндоприл больных ИБС в КИ EUROPA

Исходы	ОР в сравнении с плацебо	
	периндоприл	АК/периндоприл
Первичная точка (сердечно-сосудистая смертность, ИМ, остановка сердца)	0,80*	0,65*
Сердечно-сосудистая смертность	0,86	0,59*
ОС	0,89	0,54*
Все ИМ	0,76*	0,72*
Госпитализации с ХСН	0,61*	0,46*

Примечание: *статистическая значимость.

дистую и общую смертность (ОС), также были достоверно меньшими на 13-23 %, что доказывало преимущества в лечении перед β-АБ/Д (таблица 2) [30].

В другом крупном КИ ACCOMPLISH (**A**voiding **C**ardiovascular events through **Com**bination therapy in **P**atients **Li**ving with **S**ystolic **H**ypertension) (n=12600) также оценивалась отдаленная эффективность комбинации амлодипин/беназеприл и беназеприл/Гхт у пациентов с систолической АГ. Первичной конечной точкой исследования была ССЗ и смертность. Через 3 г лечения (исследование было досрочно остановлено) ОР наступления первичной конечной точки на фоне терапии амлодипином/беназеприлом был на 20 % меньшим (p=0,0002) в сравнении с терапией беназеприлом/Гхт [31]. По другим вторичным и отдельным исходам, включая МИ, ИМ, реваскуляризации, СН, сердечно-сосудистую смертность, ОР также были достоверно меньшими на 14-25 % (таблица 3).

В исследовании INVEST (**In**ternational **Ve**rapamil **SR**/**T**randolapril study) (n=22500) в отличие от предыдущих КИ проводилось изучение отдаленной эффективности комбинации недигидропиридинового АК верапамила с трандолаприлом в сравнении с β-АБ/Д у больных АГ и ИБС [32]. Первичная конечная точка включала смертность, ИМ и МИ. Через 2,7 лет лечения в гр. верапамил/трандолаприл ОР наступления первичной точки не различался с гр. β-АБ/Д (ОР=0,98); также достоверных различий по ОР отдельных исходов не было выявлено между гр.

Таким образом, присутствие в комбинации недигидропиридинового АК не показало преимуществ по влиянию на прогноз больных АГ, в отличие от исследования с применением дигидропиридина – амлодипина. Единственным общим положительным результатом в исследованиях ASCOT-BPLA и INVEST было снижении риска развития СД на 30 % и 15 %, соответственно, в сравнении с терапией β-АБ/Д.

Оценка отдаленных эффектов комбинации АК/периндоприл была проведена в post hoc анализе крупного КИ EUROPA [33]. Была выделена подгруппа пациентов с ИБС (n=1022), которые получали комбинацию АК/периндоприл, и результаты влияния на основные исходы сравнивались с общей гр., к терапии которых был добавлен периндоприл (таблица 5). В подгруппе пациентов, получавших комбинацию АК/периндоприл, было отмечено более выраженное снижение частоты первичной точки и других исходов ИБС, отражающее наличие синергизма взаимодействия между АК и периндоприлом, в первую очередь кардиопротективного эффекта периндоприла с антиишемическим и антиангинальным эффектами АК. Результаты post hoc анализа также свидетельствуют о синергизме плейотропного антиатерогенного эффекта периндоприла и АК у больных ИБС.

Таким образом, данные экспериментальных и клинических исследований показали комплементарный механизм действия ИАПФ и АК, усиливающий антигипертензивный эффект и многочисленные плейотропные и органопротективные эффекты. Периндоприл и амлодипин, которые изучались в комбинации в ряде крупных КИ, доказали клиническую значимость в улучшении прогноза у больных АГ и ИБС, снижая в первую очередь смертность. Эти данные послужили серьезным обоснованием к созданию фиксированной комбинации этих препаратов, которая в России зарегистрирована под названием Престанс. Препарат представлен 4 сочетаниями доз (5/5 мг, 10/5 мг, 5/10 мг, 10/10 мг периндоприла аргинин/амлодипина бесилат, соответственно), что удобно для подбора дозы у пациентов с различными клиническими особенностями.

Литература

1. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. РКЖ 2006; 4: 45-50.
2. Elliott W, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369: 201-7.
3. Zhou M-S, Schulman IH, Raij L. Nitric oxide, angiotensin II, and hypertension. Semin Nephrol 2004; 24: 366-78.
4. Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Hubert C, et al. Two putative active centers in human angiotensin Iconverting enzyme revealed by molecular cloning. Proc Natl Acad Sci 1988; 85: 9386-90.
5. Dive V, Cotton J, Yiotakis A, et al. RXP 407, a phosphinic peptide, is a potent inhibitor of angiotensin I converting enzyme able to differentiate between its two active sites. Proc Natl Acad Sci 1999; 96: 4330-5.
6. Ceconi C, Francolini G, Olivares A, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. Eur J Pharmacol 2007; 577: 1-6.
7. Comini L, Bachetti T, Cargnoni A, et al. Therapeutic modulation of the nitric oxide: all ace inhibitors are not equivalent. Pharm Res 2007; 56: 42-8.
8. Ceconi C, Francolini G, Bastianon D. Differences in the Effect of Angiotensin-converting enzyme iInhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. Cardiovasc Drugs Ther 2007; 21: 423-9.
9. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. Cardiovasc Res 2007; 73: 237-46.
10. Hernarndez RH, Armas-Hernarndez MJ, Zafar HI, Armas-Padilla MC. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. Am J Therap 2003; 10: 409-14.
11. Mason RP, Rhodes DG, Herbette LG. Reevaluating equilibrium and kinetic binding parameters for lipophilic drugs based on a structural model for drug interaction with biological membranes. J Med Chem 1991; 34: 869-77.
12. Mason RP, Walter MF, Trumbore MW, et al. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. J Mol Cell Cardiol 1999; 31,: 275-81.
13. Zhang X, Hintze TH. Amlodipine releases nitric oxide from canine coronary microvessels: an unexpected mechanism of action of a calcium channel-blocking agent. Circulation 1998; 97: 576-80.
14. Zhang X-P, Loke KE, Mital S, et al. Paradoxical release of nitric oxide by an L-type calcium channel antagonist, the R-enantiomer of amlodipine. J Cardiovasc Pharmacol 2002; 39: 208-14.
15. Roth M, Eickelberg O, K hler E, et al. Ca^{2+} channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. Proc Natl Acad Sci 1996; 93: 5478-82.
16. Nayler WG. The antiatherogenic effects of amlodipine: Promise of preclinical data. J Hum Hypertens 1992; 6: S19-23.
17. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al., for the PREVENT Investigators. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. Circulation 2000; 102: 1503-10.
18. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al., for the CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217-25.
19. Costanzo MP, Perrone-Filardi MP, Petretta M, et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175 634 patients. J Hypertens 2009; 27: 1136-51.
20. Ferreri R. Optimizing the treatment of hypertension and stable coronary artery disease: clinical evidence for fixed-combination perindopril/amlodopine. Curr Med Res Opin 2008; 24(12): 3543-57.
21. Bahl VR, Jadhav UM, Thracker HP. Management of hypertension with fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice. Am J Cardiovasc Drugs 2009; 9: 135-42.
22. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Coundit Artery Function Evaluation (CAFÉ) study. Circulation 2006; 113: 1213-25.
23. Zhang X-P, Xu X, Nasjletti A, Hintze TH. Amlodipine enhances NO production induced by an ACE inhibitor through a kinin-mediated mechanism in canine coronary microvessels. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35: 195-202.
24. Siragy HM, Xue C, Webb RL. Beneficial effects of combined benazepril-amlodipine on cardiac nitric oxide, cGMP, and TNF-a production after cardiac ischemia. J Cardiovasc Pharmacol 2006; 47: 636-42.
25. Jugdutt BI, Menon V, Kumar D, Idikio H. Vascular remodeling during healing after myocardial infarction in the dog model: effects of reperfusion, amlodipine and enalapril. JACC 2002; 39: 1538-45.
26. Fogari R, Zoppi A. Antihypertensive drugs and fibrinolytic function. Am J Hypertens 2006; 19: 129-39.
27. Jerums G, Allen TJ, Campbell DJ, et al. Long-term comparison between perindopril and nifedipine in normotensive patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. Am J Kidney Dis 2001; 37: 890-9.
28. Fogari R, Preti P, Zoppi A, et al. Effects of amlodipine fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. Am J Hypertens 2002; 15: 1042-9.
29. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, et al. Effects of amlodipine, nifedipine GITS, and indomethacin on angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a randomized, placebo-controlled, double-masked, crossover study. Cur Therap Res 1999; 60(3): 121-8.
30. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al., for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOTBPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895-906.
31. Jamerson KA, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359: 2417-28.
32. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al., for the INVEST Investigators. 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.
33. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. Am Heart J 2010; 159: 795-802.

Поступила 12/10-2010

Роль оксида азота в формировании эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете

С.Г. Дзугкоев[1], Ф.С. Дзугкоева[1], В.А. Метельская[2]*

[1]УРАН Институт биомедицинских исследований ВНЦ РАН и Правительства Республики Северная Осетия-Алания. Владикавказ; [2]ФГУ "ГНИЦ профилактической медицины Росмедтехнологий". Москва, Россия

Nitric oxide role and endothelial dysfunction development in diabetes mellitus

S.G. Dzugkoev[1], F.S. Dzugkoeva[1], V.A. Metelskaya[2]*

[1]Biomedical Research Institute, Russian Academy of Sciences and North Ossetia-Alania Republic Government. Vladikavkaz; [2]State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Представлены современные данные о механизмах, ведущих к нарушению функциональной активности эндотелия сосудистой стенки и развитию макро- и микроангиопатий у больных сахарным диабетом (СД). Приведены сведения об участии в этих процессах оксида азота (NO), обсуждаются вопросы о его вкладе в патогенез сосудистых осложнений СД, с одной стороны, и о влиянии метаболических нарушений, сопряженных с СД, на биодоступность NO, с другой.

Ключевые слова: сахарный диабет, оксид азота, дисфункция эндотелия, окислительный стресс, сердечно-сосудистые заболевания.

The review presents the modern views on the mechanisms resulting in endothelial dysfunction, macro- and microangiopathy among patients with diabetes mellitus (DM). The role of nitric oxide (NO) in these mechanisms, NO input in the pathogenesis of vascular DM complications, and the effects of DM-related metabolic disturbances on NO bioavailability are discussed.

Key words: Diabetes mellitus, nitric oxide, endothelial dysfunction, oxidative stress, cardiovascular disease.

Сахарный диабет (СД) — заболевание, связанное с нарушением обмена углеводов, липидов и белков. СД типа 1 и типа 2 (СД-1 и СД-2) различаются по ряду патогенетических признаков и клиническим проявлениям, однако характеризуются одними и теми же метаболическими изменениями, включая гипергликемию и окислительный стресс (ОС), которые сопряжены с развитием целого ряда однотипных осложнений [1,2]. Не вызывает сомнения тот факт, что СД-2 является одним из наиболее мощных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и часто присутствует в комплексе с другими ФР: ожирение (Ож), артериальная гипертония (АГ) и дислипидемия (ДЛП) [2,3]. Что касается больных СД-1, ранее считалось, что у них в большей степени повышен риск развития микрососудистых осложнений, однако более поздние исследования свидетельствуют, что наличие СД-1 сопряжено и с высоким риском развития ССЗ, в первую очередь ишемической болезни сердца (ИБС) [4]. Поэтому в настоящее время СД независимо от типа принято считать "эквивалентом коронарного риска", связанным с ускоренным развитием атеросклероза [5,6].

Функция эндотелия в нормальных физиологических условиях

Эндотелиальные клетки, выстилающие русло кровеносных сосудов, участвуют в регуляции сосудистого тонуса и, соответственно, артериального давления (АД), в перераспределении кровотока, снабжении тканей и органов кислородом и продуктами метаболизма в зависимости от их потребностей, во многих локальных и системных метаболических процессах, в регуляции гемостаза, пролиферации и миграции клеток разных типов, в обеспечении целостности сосудистой стенки, ее избирательной проницаемости [7-9]. Эти разнообразные функции эндотелия реализуются через различные механизмы, в первую очередь, с помощью вырабатываемых самим эндотелием вазоактивных соединений, а также ростовых

©Коллектив авторов, 2010
e-mail: VMetelskaya@gnicpm.ru;
biohimik-bog@mail.ru

[[1]Дзугкоев С.Г. — м.н.с. отдела патобиохимии, [1]Дзугкоева Ф.С. — зав.отделом патобиохимии и зам.директора, [2]Метельская В.А. (*контактное лицо) — руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, Ученый секретарь].

факторов и компонентов системы гемостаза. Изменения концентрации многих из них в крови больных СД принято считать маркерами повреждения эндотелия.

Одним из таких факторов в организме человека и животных является оксид азота (NO) — одна из важнейших сигнальных молекул человеческого организма. NO — малый, относительно нестабильный и потенциально токсичный свободный радикал, стал одним из наиболее изучаемых и загадочных молекул в биологической химии и медицине конца прошлого века. Это молекула-мессенджер, участвующая во многих физиологических и патологических процессах, оказывает как благоприятное, так и разрушающее действие [10-12].

NO, известный ранее как эндотелиальный фактор релаксации, или EDRF (endothelium-derived relaxing factor), образуется из L-аргинина под действием фермента синтазы NO (NO-синтазы) (КФ 1.14.13.19 NOS) [13] с образованием молекулярного кислорода и L-цитруллина. В этой ферментативной реакции участвует ряд кофакторов, включая никотиновые (НАДФН/НАДФ+) и флавиновые (ФАД/ФМН) нуклеотиды, тетрагидробиоптерин (BH_4), ионы Ca^{2+}, кальмодулин. NO образуется в организме при восстановлении неорганичеких нитратов и нитритов. Продукцию NO в организме млекопитающих катализируют три изоформы фермента NOS, две из которых постоянно функционирующие, или конститутивные ферменты: нейрональная (NOS I или nNOS) и эндотелиальная (NOS III или eNOS) NO-синтазы [14]. Эти изоформы постоянно экспрессируются в нейронах и эндотелиальных клетках; для их активации необходимы ионы Ca^{2+} и кальмодулин [11,15].

Индуцибельная NOS (NOS II или iNOS) — это фермент, который экспрессируется и функционирует в ответ на действие эндотоксинов и провоспалительных цитокинов, бактериальных липополисахаридов; для ее активации практически не требуются ионы Ca^{2+} [15]. Впервые iNOS была обнаружена в макрофагах, однако, она встречается во многих других клетках, включая гладкомышечные клетки (ГМК), фибробласты, гепатоциты, клетки эпителия. Именно NO, продуцируемый под действием iNOS, обуславливает их цитотоксическое и цитостатическое действия, в т.ч. в условиях гипергликемии. Действительно, существуют данные о том, что у крыс с экспериментальным СД существенно возрастала активность iNOS в печени (на 45 %), и ее экспрессия (на 70 %) [16].

Физиологические функции сосудистого эндотелия кратко перечислены в таблице 1. Основная его функция в организме человека заключается в сохранении баланса между рядом противоположных, но комплементарных процессов за счет продукции вазоактивных соединений. Это регуляция сосудистого тонуса (вазодилатация/вазоконстрикция), структуры сосудов (продукция факторов, способствующих или препятствующих пролиферации ГМК), тромбообразования и фибринолиза, сосудистого воспаления (продукция про- и противовоспалительных соединений) и др. процессов. Примечательно, что практически все функции эндотелия обеспечиваются определенным набором биологически активных соединений, которые обладают множественными эффектами.

Одним из важнейших регуляторных соединений, продуцируемых эндотелием, является NO. Проникая из эндотелиальных клеток в ГМК сосудистой стенки, он активирует гем-содержащий фермент растворимую гуанилатциклазу; в результате в ГМК повышается уровень циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и, соответственно, цГМФ-зависимых протеинкиназ, снижается концентрация Ca^{2+} и происходит расслабление сосудов [12]. Молекула NO обладает высокой функциональной способностью, что обеспечивает возможность передачи сигнала на достаточно длинные дистанции от источника его синтеза [12]. NO регулирует продукцию эндотелием таких биологически активных соединений как простациклин, эндоплазматический фактор гиперполяризации (EDHF) и тормозит образование вазоконстрикторов, включая эндотелин-1 (ЭТ-1) [15]. NO стимулирует синтез эндотелиального фактора роста и ангиогенез, но тормозит пролиферацию и миграцию ГМК, препятствуя тем самым образованию неоинтимы и гипертрофии сосудов; в небольших концентрациях NO уменьшает апоптоз и подавляет синтез внеклеточного матрикса, тем самым поддерживая нормальную структуру сосудистой стенки.

NO способен взаимодействовать и с другими молекулярными мишенями в стенке и просвете сосудов, в т.ч. с мембранными рецепторами, G-белками, ионными каналами, цитозольными ферментами и др. В свободном состоянии NO — короткоживущая молекула, период полужизни которой составляет всего несколько сек, после чего она быстро разрушается. Однако, NO стабилизируется путем включения в динитрозольные комплексы железа с тиоловыми лигандами, с S-нитрозотиолами, образуя депо в тканях. Из этого депо NO высвобождается постепенно, выполняя ауто- и паракринные функции. S-нитрозилирование с тиоловыми группами в плазменных белках, таких как альбумин, генерируют циркуляторный пул NO; S-нитрозилирование же гемоглобина легких поставляет нитрозотиоловые группы периферическим сосудам и регулирует доставку кислорода [17-19].

Основным фактором, обусловливающим биологический эффект NO, является его локальная концентрация. NO, продуцируемый в небольших количествах, обеспечивает регуляцию крайне важных функций в организме человека. При высоких концентрациях (>1,0мкм) за счет длительной избыточной продукции преобладающими становятся непрямые эффекты NO, которые обусловливают его цитотоксическое действие [11].

Нарушения гомеостаза NO — роль в патогенезе СД

Дисфункция эндотелия (ЭД) — это утрата эндотелием способности осуществлять нормальные биологические процессы. ЭД является маркером сосудистых заболеваний и часто приводит к атеросклерозу. Она характерна для больных СД, артериальной гипертонией (АГ) и другими хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ). Есть данные о нарушении эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) как на экспериментальных моделях СД, так и у больных СД-1 и СД-2 [20]. Примечательно, что нарушения продукции и доступности NO не только ассоциируются с наличием ФР ССЗ или уже манифестированных заболеваний, но имеют прогностическое значение и позволяют оценить вероятность прогрессирования заболевания.

Ключевым звеном формирования ЭД считают снижение уровня биологически активного NO, продуцируемого сосудистым эндотелием, или снижение его биодоступности. Каковы же механизмы ЭД у лиц с ФР ССЗ, включая СД или документированную ИБС? Среди основных механизмов, это изменения активности и/или экс-

прессии eNOS, сниженные синтез NO из L-аргинина, чувствительность ГМК к NO или усиленная его деградация за счет взаимодействия с активными формами кислорода (АФК), включая суперксид-анион, а также другими продуктами перекисного окисления.

Важнейшим звеном в цепи механизмов, ведущих к развитию дефицита NO и ЭД, является концентрация L-аргинина, которая колеблется в зависимости от возраста и диеты и в норме составляет 45-150 мкмоль/л [21]. Аргинин считается условно незаменимой кислотой; количество проникающего в эндотелиальные клетки аргинина зависит от активности мембранно-связанной транспортной системы, активности аргиназы и других факторов. Повышение концентрации L-аргинина в эндотелиальных клетках сопровождается усиленным образованием промежуточного продукта метаболизма аргинина — N^G-гидрокси-L-аргинина, который обладает способностью облегчать процесс окисления аргинина NO-синтазой, а также тормозить активность аргиназы — фермента, катализирующего превращение аргинина в орнитин и мочевину и, тем самым также снижающего продукцию NO [22].

Еще одним важным процессом, в определенной степени детерминирующим эффективность образования NO, является транспорт L-аргинина из кровотока внутрь эндотелиальной клетки, который подвержен негативному влиянию окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и лизофосфатидилхолина (продукта реакции, катализируемого фосфолипазой, ассоциированной с ЛНП) [23].

Второй причиной низкой биодоступности NO может быть повышенный уровень в плазме крови ассиметричного диметиларгинина (АДМА), эндогенного конкурентного ингибитора eNOS, который препятствует нормальной продукции NO и может стать причиной сосудистой инсулинорезистентности (ИР) [24]. Полагают, что это нарушение обусловлено сниженной активностью фермента, катализирующего деградацию АДМА — диметиларгинин диметиламиногидролазы (ДДАГ), что было показано и на животных с экспериментальным СД, и культуре человеческих ГМК и эндотелиальных клеток, а также у больных СД [24-26].

Важно отметить, что ДДАГ — фермент, чувствительный к ОС, поэтому можно полагать, что характерное для состояния гипергликемии увеличение продукции АФК, вносит вклад в снижение активности этого фермента и, соответственно, повышение концентрации ингибитора eNOS АДМА. Этот механизм формирования ЭД сопряженной с СД, вносит, по-видимому, существенный вклад в повышенную сердечно-сосудистую смертность у больных СД [26].

Еще один механизм снижения продукции NO, связан, как уже отмечалось, с повышенной продукцией АФК и способностью NO взаимодействовать с ними. В клетках сосудистой стенки можно обнаружить несколько источников АФК, включая митохондриальную цепь переноса электронов, ксантиноксидазу, оксигеназы арахидоновой кислоты (липоксигеназа, циклооксигеназа, цитохром Р450), разобщенную eNOS и НАДФН-оксидазы [27]. В условиях нормальной жизнедеятельности организма некоторые АФК выполняют регуляторные функции и имеют адаптационно-компенсаторное значение. Однако, при их избыточной продукции, в т.ч. у больных СД, АФК преодолевает защитную функцию антиокислительных механизмов клетки и становятся мощным патологическим фактором. Было показано, что АФК индуцируют ЭД не столько за счет угнетения активности eNOS, сколько за счет захвата NO и ограничения, тем самым, его биологического действия [28]. Образующееся при взаимодействии NO с АФК реакционноспособное соединение — пероксинитрит ($ONOO^-$) [11,18] оказывает сильнейшее окислительное действие на внутриклеточные мишени, инициируя перекисное окисление липидов (ПОЛ), разрушая ядерную и митохондриальную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) и подавляя транспорт электронов в цепи переноса, вызывая в итоге гибель клетки по типу апоптоза и некроза [17,29].

Источником АФК может оказаться и, так называемое, “разобщение” eNOS, когда фермент вместо NO продуцирует АФК; это связано либо с недостаточностью одного из кофакторов реакции (BH4), либо разрушением самой молекулы фермента. Действительно, все три изоформы NO-синтазы — это оксидоредуктазы сложной структуры в виде гомодимера, состоящего из двух идентичных мономеров (субъединиц), которые структурно и функционально разделены на два домена: С-терминальный редуктазный и N-терми-нальный оксидазный. В процессе реакции происходит перенос электронов из редуктазного домена одной субъединицы NO-синтазы на оксидазный домен другой субъединицы, которая содержит гемовый активный центр. Кофактор BH4 играет, по-видимому, существенную роль в регуляции активности NOS, обеспечивая “сопряжение” процесса восстановления молекулярного кислорода с окислением L-аргинина, а также сохраняя стабильность фермента в виде димера [30,31].

В некоторых случаях может иметь место и генетическая природа снижения экспрессии eNOS, о чем свидетельствуют структурные изменения (полиморфизм) eNOS-гена у больных эссенциальной АГ [32], а также снижение NO-синтазы и ЭЗВД у подростков с первичной АГ задолго до ее клинических проявлений [33].

Патогенез ЭД при СД

ЭД развивается в присутствии ФР ССЗ, связанных с атеросклерозом. Это нарушение выявляют у хронических курильщиков, лиц с повышенным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), больных СД-1 и СД-2, лиц, страдающих АГ и пациентов с метаболическим синдромом (МС). Наличие ФР синергично ухудшает функцию сосудистого эндотелия.

СД свойственно генерализованное поражение всех звеньев системы кровообращения, проявляющееся дегенеративными изменениями мелких артерий, вен, капилляров и именуемое микроангиопатией, а также поражение крупных и средних артериальных сосудов — макроангиопатии [34]. Микрососудистые осложнения (ретинопатия, нефропатия и нейроангиопатия) характерные для СД-2, в клинике и эксперименте реализованы путем развития и прогрессирования ЭД. Экспериментальные исследования на крысах со стрептозотоциновым СД подтвердили данные о гиперпродукции NO на ранних стадиях СД и его роли в развитии диабетической нефропатии [35,36], которая может быть обусловленная iNOS и оказывать не регуляторное, а цитостатическое и цитотоксическое действие.

СД характеризуется рядом метаболических расстройств, включая гипергликемию, ДЛП, абдоминальное Ож (АО) и ИР, которые сопряжены с нарушением функ-

Таблица 1

Физиологические функции сосудистого эндотелия

Регуляция сосудистого тонуса	Вазодилатация (NO, PGI2, EDHF)	Вазоконстрикция (TXA2, PGH2, ЭТ-1, ангиотензин AII)
Регуляция структуры сосудов	Ингибирование роста ГМК (NO, PGI2, EDHF)	Потенциирование роста ГМК (ЭТ-1, ангиотензин AII, bFGF, PDGF)
Регуляция тромбообразования и фибринолиза	Антитромбоз и профибринолиз (NO, PGI2, ТАП)	Протромбоз и антифибринолиз (TXA2, ИТАП-1)
Регуляция процессов воспаления	Противовоспалительное действие (NO, TGF-β)	Провоспалительное действие (P- и E-селектины, ICAM-1, VCAM-1)

Примечание: PGI_2 _ простациклин; TXA_2 — тромбоксан A_2; PGH_2 _ простагландин H_2; bFGF (basic fibroblast growth factor) — фактор роста фибробластов основной; PDGF (platelet-derived growth factor) — тромбоцитарный фактор роста; TGF-β (transforming growth factor-β) — трансформирующий фактор роста-бета; ТАП — тканевой активатор плазминогена; ИТАП-1 — ингибитор ТАП типа 1; ICAM-1 (intercellular adhesion molecule) — межклеточная молекула адгезии; VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) — сосудистая молекула адгезии.

ции эндотелия сосудов, что делает их подверженными атеросклерозу. Все эти метаболические нарушения сопровождаются повышенной продукцией свободных жирных кислот (СЖК) и ИР, которые сами по себе снижают биодоступность NO [37].

Поскольку инсулин регулирует активность eNOS за счет фосфорилирования протеин киназы B (AKT) — важной сигнальной молекулы на пути передачи инсулинового сигнала, ИР является одним из основных факторов, ассоциирующихся с ЭД при Ож и СД [38]. При гипергликемии активируются протеин киназа C, ОС и метаболизм гексозаминов, т. е. имеют место именно те нарушения, которые индуцируют ослабление активности eNOS.

При гипергликемии снижена продукция NO при участии eNOS и усилена ее деградация за счет генерации АФК [39]. Продукция АФК при гипергликемии обусловлена их влиянием, как на ферментативные, так и неферментативные источники ОС: протеин киназа C и НАДФН-оксидаза, с одной стороны, и образование конечных продуктов гликирования (КПГ), с другой [1]. Фермент протеин киназа C выполняет важнейшие функции по фосфорилированию белков и регулирует, тем самым, множество метаболических процессов. По мере усиления ОС один из кофакторов eNOS, тетрагидробиоптерин (BH_4), окисляется, что приводит к разобщению eNOS, когда вместо NO фермент продуцирует супероксид-анион [40], который, как было сказано выше, реагирует с NO с образованием пероксинитрита. Пероксинитрит, в свою очередь, угнетает активность простациклин синтазы и EDHF.

ИР при СД развивается в ряде тканей-мишеней, включая сосудистый эндотелий [20]. Интактный эндотелий, обеспечивающий передачу сигнала между клетками, необходим для нормального функционирования сосудов. Было показано, что у генетически модифицированных мышей, не имеющих рецептора к инсулину на эндотелиальных клетках, уровень eNOS был снижен на 60 % по сравнению с контролем. Действительно, при ИР эндотелия меняется характер активации внутриклеточных сигнальных путей с преобладанием стимуляции митоген-активируемых протеинкиназ и снижением таковой для фосфатидилинозитол-3-киназы, что сопряжено со снижением продукции NO, повышением синтеза ЭТ-1, усилением транскрипции генов, кодирующих провоспалительные белки, и гиперкоагуляцией [41]. Подтверждением служат данные о том, что улучшение чувствительности эндотелия к инсулину на фоне лекарственной терапии сопровождается увеличением биодоступности NO [42]. Все эти данные свидетельствуют о наличии четкой связи между продукцией NO, функционированием сигнальных путей с участием инсулина и метаболизмом глюкозы.

Гипергликемия в условиях инсулиновой недостаточности приводит также к образованию гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и вторичной гемической тканевой гипоксии. Содержание различных фракций гемоглобина (Hb) при СД свидетельствует о том, что на фоне снижения напряжения кислорода в крови, увеличивается процентное содержание фракций Hb (HbCO, MetHb, HbA1c), у которых заблокирована кислород-несущая функция. В таких условиях кислород, необходимый организму для функционирования митохондриальной цепи переноса электронов, становится токсичным веществом. Появляются системные метаболические расстройства, характер и направленность которых позволяет предполагать, что одним из механизмов их возникновения является повышение интенсивности свободно-радикального окисления мембранных фосфолипидов, приводящее к накоплению токсичных продуктов, окислительной деструкции липидов, нарушению функциональной способности мембранных структур и соответствующему изменению клеточного метаболизма [43].

Еще одним процессом, характерным для СД, является неферментативное гликирование макромолекул, когда в условиях гипергликемии и ОС модифицируются многие белки и даже липиды (фосфолипиды) с образованием и накоплением так называемых КПГ. Показано, что повышенное образование КПГ ассоциируется со сниженной биодоступностью NO, что обусловлено нарушением транскрипции eNOS, снижением ее активности и усиленной продукцией АФК [44].

Заключение

Длительно прогрессирующий процесс при декомпенсированном СД, приводящий к полиорганическим нарушениям (ретинопатия, нефропатия, нейропатия), обусловлен выраженностью структурно-функциональных изменений сосудистого русла капилляров, артериол, венул [2,45,46]. Таким образом, при СД в условиях выраженных гормональных и метаболических изменений, которые сопровождаются активацией перекисных процессов, страдает система, ответственная за продукцию

NO. Результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что снижение биодоступности NO, обусловленное ЭД, не просто ассоциируется с наличием таких ФР ССЗ, как ДЛП, СД, АГ, курение и степенью тяжести атеросклероза.

Длительная гипергликемия сопровождается усилением экспрессии гена eNOS, увеличением уровня фермента и повышенной продукцией NO. В то же время активация eNOS и образование NO связаны с одновременным усилением продукции АФК (O_2^-). Полагают, что индуцированный гипергликемией ОС и сниженная активность защитных антиокислительных систем играют важнейшую роль в снижении биодоступности NO и, соответственно, в патогенезе сосудистого поражения. Иными словами, при СД имеет место дисбаланс между продукцией NO и нейтрализацией АФК. Именно этим дисбалансом объясняется ЭД, ассоциированная с сосудистыми осложнениями СД [20,47,48]. Это явление, вероятно, играет ведущую роль в патогенезе диабетической ЭД, а понимание механизмов, лежащих в основе такой ЭД, и ее раннее выявление представляются необходимыми условиями профилактики необратимых сосудистых поражений у больных СД [6,48,49].

Таким образом, ЭД в виде нарушения функционирования метаболического пути eNOS/NO можно рассматривать как ранний прогностический маркер возникновения и прогрессирования заболеваний атеросклеротического генеза. Соответственно, поддержание гомеостаза NO в организме представляется одной из ключевых задач профилактики и лечении заболеваний, связанных с атеросклерозом, а NO может служить хорошей мишенью для терапевтических и/или профилактических вмешательств, в т.ч. у больных СД.

Литература

1. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes 2005; 54: 1615-25.
2. Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A. Why to screen heart disease in diabetes. Atherosclerosis 2009; 204: 11-5.
3. Sundstrom J, Riserus U, Byberg L, et al. Clinical value of the metabolic syndrome for long-term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population-based cohort study. Br Med J 2006; 332: 878-82.
4. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, et al. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the UK: a cohort study using the general practice research database. Diabetes Care 2006; 29: 798-804.
5. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
6. Shabab A. Why does diabetes mellitus increase the risk of cardiovascular disease? Acta Med Indones 2006; 38: 33-41.
7. Бувальцев ВИ. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения ИБС. ММЖ 2001; 3: 202-8.
8. Lusher TF, Barton M. Biology of the endothelium. Clin Cardiol 1997; 10 (Suppl 11): II3-10.
9. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, et al. Endothelial dysfunction in diabetes. Dr J Pharmacol 2000; 130: 963-74.
10. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека. Лаб мед 2005; 7: 19-24.
11. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol Rev 1991; 43: 109-42.
12. Murad F. Discovery of some of the biological effects of nitric oxide and its role in cell signaling. Biosci Rep 1999; 19: 133-54.
13. Forstermann U, Schmidt HHW, Pollock JS, et al. Isoforms of nitric oxide synthase: characterization and purification from different cell types. Biochem Pharmacol 1991; 42: 1849-57.
14. Forstermann U, Boissle J-P, Kleinert H. Expressional control of the “constitutive” isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). FASEB J 1998; 12: 773-90.
15. Fleming L, Busse R. NO: the primary EDRF. J Mol Cell Cardiol 1999; 31: 5-14.
16. Madar Z, Kalet-Litman S, Stark AH. Inducible nitric oxide synthase activity and expression in liver and hepatocytes of diabetic rats. Pharmacology 2005; 73: 106-12.
17. Ванин АФ. Оксид азота в биомедицинских исследованиях. Вестник РАМН 2000; 24: 3-10.
18. Davis KL, Martin E, Turko IV, Murad F. Nove1 effects of nitric oxide. Annu Rev Pharmaco1 Toxicol 2001; 41: 203-36.
19. Hess DT, Matsumoto A, Kim SO, et al. Protein S-nitrosylation: it has to be so complicated? Trends Biochem Sci 2001; 26: 519-21.
20. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA: Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. Circulation 2003; 108: 1527-32.
21. Boger RH, Bode-Boger SM. The clinical pharmacology of L-arginine. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2001; 41: 79-99.
22. Berkowitz DE, White R, Li D, et al. Arginase reciprocally regulates nitric oxide synthase activity and contributes to endothelial dysfunction in aging blood vessels. Circulation 2003; 108: 2000-6.
23. Jay MT, Chirico S, Siow RC, et al. Modulation of vascular tone by low density lipoproteins: effects on L-arginine transport and nitric oxide synthesis. Exp Physiol 1997. 82: 349-60.
24. Toutouzas K, Riga M, Stefanidi E, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other endogenous nitric oxide synthase inhibitors as an important cause of vascular insulin resistance. Horm Metab Res 2008; 40: 655-9.
25. Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol 2001; 88: 201-3.
26. Lin KY, Ito A, Asagami T, et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: Role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Circulation 2002; 106: 987-92.
27. Wolin MS, Gupte SA, Oeckler RA. Superoxide in the vascular system. J Vasc Res 2002; 39: 191-207.
28. Zhang Q, Malik P, Pandey D, et al. Paradoxical activation of endothelial nitric oxide synthase by NADPH oxidase. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28: 1627-33.
29. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Маик: Наука, Интерпериодика 2001; 344 с.
30. Marletta MA. Nitric oxide synthase: aspects concerning structure and catalysis. Cell 1994; 78: 927-30.
31. Vasquez-Vivar J, Kalyanaraman B, Martasek P. The role of tetrahydrobiopterin in superoxide generation from eNOS: enzymology and physiological implications. Free Radic Res 2003; 37: 121-7.
32. Nakayama T, Soma J, Takahashy J, et al. Association analysis of CA repeat polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene to essential hypertension in Japanese. Clin Genet 1997; 51: 26-30.
33. Taddei S, Virdis A, Matter P, et al. Defective L-arginine-nitric

oxide pathway in offspring of essentia1 hypertensive patients. Circulation 1996; 94: 1296-303.

34. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А. Синтез оксида азота в эндотелии сосудов у больных СД 2-го типа. Клин мед 2005; 28: 62-8.
35. Ganagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988; 332: 411-5.
36. Walker GD, Vilerti GC. Textbook of Diabetes. CE Modensen, E Stande (Eds) 1991; 3: 263-81.
37. Triggle CR, Ding H. A review of endothelial dysfunction in diabetes: a focus on the contribution of a dysfunctional eNOS. J Am Soc Hypertens 2010; 4: 102-15.
38. Nishio Y. Endothelial dysfunction in diabetes. Nippon Rinsho 2010; 68: 823-6.
39. West IC: Radicals and oxidative stress in diabetes. Diabet Med 2000; 17: 171-80.
40. Rask-Madsen C, King GL. Proatherosclerotic mechanisms involving protein kinase C in diabetes and insulin resistance. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 487-96.
41. Vicent D, Ilany J, Kondo T, et al: The role of endothelial insulin signaling in the regulation of vascular tone and insulin resistance. J Clin Invest 2003; 111: 1373-80.
42. Davis BJ, Xie Z, Viollet B, et al. Activation of the AMP-activated rinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase. Diabetes 2006; 55: 496-505.
43. Farkas K, Sarman B, Jermendy G, Somogyi A. Endothelial nitric oxide in diabetes mellitus: too much or not enough? Diabetes Nutr Metab 2000; 13: 287-97.
44. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury. Circulation 2006; 114: 597-605.
45. Epstein M. Diabetes and hypertension: the bad companions. J Hypertens. 1997; 15 (Suppl 12): 55-62.
46. Vinic AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. Diabetologia 2000; 43: 957-73.
47. Endemann DH, Schiffrin EL. Nitric oxide, oxidative excess, and vascular complications of diabetes mellitus. Curr Hypertens Rep 2004; 6: 85-9.
48. Bitar MS, Wahid S, Mustafa S, et al. Nitric oxide dynamics and endothelial dysfunction in type II model of genetic diabetes. Eur J Pharmacol 2005; 511: 53-64.
49. Hadi HA, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. Vasc Health Risk Manag 2007; 3: 853-76.

Поступила 10/11-2010

Пролапс митрального клапана: “много шума из ничего” или реальная и нерешенная проблема?

Э.В. Земцовский[1,2]*, Э.Г. Малев[1], С.В. Реева[1,2]

[1]Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова; [2]Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Санкт-Петербург, Россия

Mitral valve prolapse: «Much Ado About Nothing», or a real unsolved problem?

E.V. Zemtsovsky[1,2]*, E.G. Malev[1], S.V. Reeva[1,2]

[1]V.A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology; [2]St. Petersburg State Pediatrics Medical Academy. St. Petersburg, Russia

Представлено современное состояние проблемы пролапса митрального клапана (ПМК). Рассмотрены спорные и нерешенные вопросы терминологии для ПМК на основе разработанных и согласованных рекомендаций по проблеме, характеристики различных вариантов ПМК. Приводятся современные эхокардиографические (ЭхоКГ) критерии диагностики ПМК, оценивается распространенность ПМК при использовании этих диагностических критериев, сравниваются результаты Фремингемского исследования и собственные данные. Оценивается взаимосвязь вегетативной дисфункции и ПМК. Сравниваются различные подходы к стратификации риска на основе ЭхоКГ и клинических данных. Описываются современные методы лечения и тактика ведения лиц с ПМК.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, наследственные нарушения соединительной ткани, дисплазия соединительной ткани, вегетативная дисфункция, стратификация риска.

The paper discusses the modern state of the mitral valve prolapse (MVP) problem. Controversial and unresolved issues on terminology, diagnostics, and tactics for different MVP variants are considered on the basis of the “Heritable disorders of connective tissue” recommendations (2009) by Expert Committee, the Society of Cardiology of the Russian Federation (VNOK). The modern diagnostic criteria of MVP are discussed, as well as echocardiography-estimated MVP prevalence while using those diagnostic criteria, and the comparison of Framingham Heart Study results to the authors’ own data. The interrelation between autonomic dysfunction and MVP is assessed, and different approaches to the stratification of MVP complication risk are compared, based on the echocardiography results and clinical data. The modern methods of MVP treatment and management strategy are also described.

Key words: Mitral valve prolapse, inherited connective tissue disorders, connective tissue dysplasia, autonomic dysfunction, risk stratification.

Десять лет назад в Европейском кардиологическом журнале появилась редакционная статья Stefanadis C., et al. 2000 “Пролапс митрального клапана: “Венецианский купец или много шума из ничего” [39]. В заключении авторы подчеркивали, что пролапс митрального клапана (ПМК) представляет из себя широкий спектр отклонений с разнообразными клиническими, эхокардиографическими (ЭхоКГ) и патологическими особенностями. Морфологически, на краях этого спектра — ПМК, как вариант нормы, когда створки мягко пролабируют в левое предсердие (ЛП), а на другом — избыточные створки, ставшие таковыми в результате миксоматозной дегенерации (МД). Хотя авторы и заключили свою статью оптимистическим утверждением о том, что “современные технологии и здравый смысл находятся на их стороне и помогут в постановке диагноза, основанного на строгих критериях и здравом эпидемиологическом подходе”, приходится с сожалением констатировать, что в России,

©Коллектив авторов, 2010
e-mail: zemtsovsky@mail.ru
Тел. +7 921 742 65 74

[1,2]Земцовский Э.В. (*контактное лицо) — [1]заведующий лабораторией соединительно-тканных дисплазий, [2]заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней; [1]Малев Э.Г. — заведующий лабораторией ультразвуковых методов исследования, ведущий научный сотрудник лаборатории соединительно-тканных дисплазий, [1,2]Реева С.В. — [1]старший научный сотрудник лаборатории соединительно-тканных дисплазий, [2]доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней].

по-прежнему, отсутствуют и согласованные критерии диагностики, и здравый эпидемиологический подход, и грамотная стратификация риска развития осложнений ПМК. Несмотря на то, что за прошедшее десятилетие появились рекомендации AHA и ACC (2006), рекомендации ESC (2007) по вопросам лечения больных с клапанными болезнями сердца, продолжается использование устаревших критериев диагностики и оценки степени (ст.) митральной регургитации (МР). На территории РФ действуют приказы для призывных комиссий, не учитывающие современные данные о важнейших факторах риска (ФР) осложнений ПМК. Между тем, ПМК является одним из наиболее частых клапанных заболеваний в индустриальных странах [1,2] и основной причиной операций на МК при изолированной митральной недостаточности (МН) [3].

Целью настоящей публикации является рассмотрение спорных и нерешенных вопросов терминологии, диагностики, стратификации риска и подходов к лечению и тактике ведения лиц с ПМК.

Терминология. Вопросы терминологии крайне важны для понимания проблемы и дальнейшего углубления знаний в области диагностики и подходов к лечению ПМК. Термин "синдром ПМК" сегодня принято считать синонимом семейного ПМК [34]. С другой стороны H. Boudoulas et al. 2000, полагают, что синдромом ПМК следует называть пролапс, сочетающийся с признаками вегетативной (автономной) дисфункции. С позиций клинициста, следует различать ЭхоКГ ПМК (феномен ПМК), не сопровождающийся ни МД и/или МР, ни признаками системного дефекта соединительной ткани и/или клинической симптоматикой. Такие случаи ПМК не должны выноситься в диагноз. К синдрому ПМК следует относить сочетание ЭхоКГ признаков ПМК с клинически значимой симптоматикой, будь то МД или МР, вегетативная дисфункция или сердечные аритмии, проявления системного дефекта соединительной ткани или любые осложнения, свойственные ПМК.

Несмотря на то, что в настоящее время хорошо известны генные локусы ответственные за развитие семейного и миксоматозного вариантов первичного ПМК, приходится признать, что до практического использования молекулярно-генетических методов лечения ПМК еще очень далеко. Поэтому, с практической точки зрения, важнее ввести в клинический обиход уже принятое западными коллегами деление ПМК на классический (с утолщением одной или обеих створок ≥ 5 мм, свидетельствующим об их МД) и неклассический (с толщиной створок < 5 мм) [1,4].

ПМК как полигенно-мультифакториальное состояние. Экспертами ВНОК достигнута договоренность о делении наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) на моногенные, "менделирующие" (синдром Марфана, Элерса-Данло и др.) и полигенно-мультифакториальные — дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [Российские рекомендации по ННСТ, 2009]. К последним относятся следующие диспластические синдромы и фенотипы: ПМК, марфаноидная внешность, марфаноподобный фенотип, элерсоподобный фенотип и ряд других. Если принять определение ПМК как систолическое смещение створок МК за линию кольца МК в парастернальной продольной позиции на > 2 мм [7], придется признать, что ПМК следует относить к полигенно-мультифакториальным состояниям, которые, как известно, характеризуются широкой вариабельностью клинической картины от вариантов близких к норме до моногенных ННСТ. Таким образом, ЭхоКГ признаки ПМК включают в себя несколько вариантов:

- Самостоятельный, клинически и прогностически значимый синдром:
  - Первичный семейный (спорадический) ПМК (familial mitral valve prolapse — MIM 157700),
  - Первичный миксоматозный ПМК (myxomatous mitral valve prolapse — MIM 607829 или MIM 610840).
- Плейотропное проявление некоторых классифицируемых ННСТ (синдромы Марфана, Элерса-Данло и др.).
- Малая аномалия сердца (МАС), часто сопровождающая другие классифицируемые и неклассифицируемые диспластические синдромы.
- Вариант нормы — бессимптомный ЭхоКГ феномен, возникающий из-за избыточной длины створок или их высокой эластичности у лиц молодого возраста, особенно молодых женщин.

Отсюда вытекает важный вывод о необходимости в каждом конкретном случае проводить дифференциальный диагноз между возможными причинами, лежащими в основе ПМК. В том случае, когда удается по диагностическим критериям или при использовании молекулярно-генетических исследований диагностировать одно из "менделирующих" ННСТ, следует рассматривать ПМК как проявление плейотропизма генов, ответственных за развитие того или иного ННСТ. Понятно, что ПМК, случайно обнаруженный на ЭхоКГ и не сопровождающийся признаками МД, МР, аускультативной симптоматикой, внешними признаками ДСТ и симптомами вегетативной дисфункции, следует расценивать как вариант близкий к норме. Много сложней обстоит дело с дифференциальной диагностикой между самостоятельным неклассическим синдромом ПМК и ПМК как одной из МАС. В большинстве случаев удается провести дифференциальный диагноз между этими состояниями, исходя из результатов клинического и инструментального обследований. Наличие аускультативной симптоматики ПМК, признаков вовлечения костной системы, кожи и суставов, вегетативная дисфункция и ЭхоКГ данные о наличии МР могут свидетельствовать о самостоятельном неклассическом синдроме ПМК. Напротив, минимальное вовлечение других органов и систем в диспластический процесс позволяет рассматривать ЭхоКГ находку как одну из МАС. Подобные случаи изолированного, клинически не значимого ПМК трудно отличить от варианта нормы, и лишь динамическое наблюдение за подобными пациентами позволяет различить два последних варианта.

Методические вопросы ЭхоКГ диагностики ПМК. Основным методом диагностики ПМК в настоящее время является двухмерная ЭхоКГ и наличие систолического смещения створок МК за линию кольца МК на > 2 мм. Пограничные степени прогиба створок (≤ 2 мм) не принято включать в понятие ПМК, поскольку было выявлено отсутствие связи такого прогиба с утолщением створок, МР, увеличением ЛП, клапанными осложнениями или дальнейшей прогрессией [32]. Необходимость использования именно парастернального продольного сечения для диагностики ПМК обусловлено особенностями формы кольца МК. В горизонтальной плоскости кольцо имеет D-образную или бобовидную форму, в сагитталь-

ной же плоскости — седловидную. Соответственно имеются более высоко и низко лежащие точки кольца МК. При использовании для диагностики ПМК ЭхоКГ сечений, плоскость которых проходит через низко лежащие точки кольца, повышается вероятность ложноположительного заключения о наличии ПМК. Напротив, парастернальное продольное сечение проходит через высоко лежащие точки кольца МК, и использование данного сечения повышает специфичность диагностики ПМК.

Само собой разумеется, что включение в гр. ПМК всех лиц, у которых отмечается выбухание одной из створок МК на 2 мм, существенно увеличивает данные о распространенности ПМК. Вместе с тем, даже пациенты с минимальной степенью (ст.) выраженности ПМК, по признанию американских коллег, нуждаются в динамическом наблюдении (ЭхоКГ контроль через 3-5 лет), поскольку в распоряжении практического врача сегодня нет методов прогнозирования опасности МД створок и других осложнений, свойственных ПМК.

Другой важный аспект ЭхоКГ диагностики ПМК, как отмечали выше, вытекает из необходимости принятия деления ПМК на классический и неклассический [5,6]. Большинство пациентов с неклассическим ПМК относятся к гр. низкого риска [8,9]. Ожидаемая продолжительность жизни у них соответствует таковой в общей популяции [10,11]. При толщине створки ≥ 5 мм достоверно повышается суммарная вероятность внезапной смерти (ВС), эндокардита и церебральных эмболий [12,13], вероятность развития МН, разрыва хорд [14,15], желудочковых нарушений ритма [16-22]. Исходя из изложенного, следует считать обязательным измерение толщины створок МК в диастолу и указание на эти данные в ЭхоКГ заключении. Наличие или отсутствие МР является еще одним важным ФР ПМК [26,27]. Тяжелая МР — голосистолическая, наблюдается, как правило, при отрыве хорд МК и формировании молотящей створки [33].

Распространенность ПМК. Вопрос о распространенности ПМК остается по-прежнему не решенным. Сегодня принято ссылаться на данные, полученные в ходе обширного популяционного исследования — FHS (Framingham Heart Study). В нем было проанализировано > 3 тыс. ЭхоКГ, пригодных для оценки МК. Только у 83 (2,4 %) из них был выявлен ПМК: у 47 (1,3 %) — классический, у 37 (1,1 %) — неклассический [7]. Однако врачи, оперирующие этими данными, часто забывают о том, что средний возраст лиц, включенных в это исследование, составил 56,7±1,5 лет, что не позволяет судить о распространенности ПМК у лиц молодого возраста на основе данных FHS. Мало того, было бы вправе ожидать, что, поскольку МД и МР являются патологическими процессами, присоединяющимися к ПМК в старших возрастных гр., у лиц молодого возраста классический и неклассический варианты ПМК должны встречаться еще реже. Результаты исследования CARDIA (**C**oronary **A**rtery **R**isk **D**evelopment **I**n young **A**dults) [41], которое выявило ПМК у лиц молодого возраста в ~ 1 % случаев, казалось бы, подтверждает это суждение. Вместе с тем, вряд ли можно механически переносить результаты, полученные при обследовании американской популяции, на российское население, поскольку не вызывает сомнений влияние условий внешней среды на развитие различных ННСТ, в целом, и ПМК, в частности (Гнусаев С.Ф. с соавт., 2008).

Данные о распространенности ПМК получены у 198 практически здоровых лиц молодого возраста, средний возраст обследованных составил 20,1±1,6 лет. ПМК диагностировали при максимальном систолическом смещении створок МК за линию кольца МК на > 2 мм в парастернальном продольном сечении, с различным наклоном датчика для визуализации срединного, медиального и латерального гребней задней створки. Измерение толщины створок производилось в диастолу, в их средней части, вне зоны отхождения хорд, создающих ложное впечатление об их утолщении.

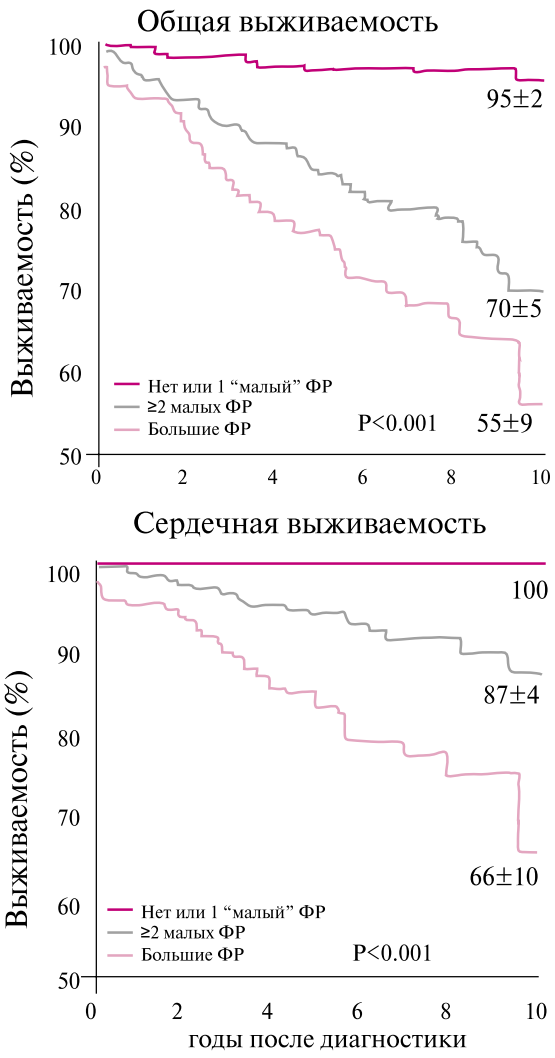
ПМК (при использовании ЭхоКГ критерия > 2 мм) был выявлен у 19 (9,6 % случаев) из 198 обследованных, что достоверно больше, чем в FHS ($p<0,0001$). Из них 6 (31,6 %) были юноши, остальные 13 (68,4 %) — девушки, что достоверно не отличается ($p=0,71$) от исходного гендерного распределения обследуемой гр. Таким образом, нельзя сделать вывод, что ПМК (без деления на классический и неклассический) чаще встречается у женщин.

Неклассический ПМК (без МД) встречается в обследованной молодой популяции значительно чаще по сравнению с популяционным FHS: 7,6 % и 1,1 % случаев, соответственно ($p<0,0001$). Классический ПМК был выявлен у 4 (2,02 %) человек. Нельзя не обратить внимание, что, несмотря на отсутствие достоверных отличий в частоте диагностики классического ПМК от результатов FHS (1,3 %, $p=0,18$), речь идет о другом возрастном контингенте. Средний возраст обследованных лиц был в 2 раза меньше, чем возраст контингента, включенного во FHS. Последнее обстоятельство дает основание думать о существенно большей распространенности не только неклассического, но и классического ПМК у лиц молодого возраста, проживающих в Санкт-Петербурге.

Это вполне может быть связано с экологическими особенностями региона, который характеризуется не только высоким уровнем загрязнения окружающей среды, что по данным С.Ф. Гнусаева с соавт. (2008) непосредственно связано с высокой частотой выявления МАС, но и с низким содержанием микро- и макроэлементов и, прежде всего, ионов Mg^{2+} в невской воде. Известно, что дефицит Mg^{2+} снижает активность магний-зависимой аденилатциклазы, обеспечивающей удаление дефектного коллагена [37] и влияет на способность фибробластов продуцировать коллаген [30]. Помимо прямого участия ионов Mg^{2+} в процессах коллагенообразования, несомненна роль магния в функционировании вегетативной нервной системы (ВНС), поскольку дефицит ионов Mg^{2+} способствует повышению уровня катехоламинов плазмы крови [30], т. е. развитию гиперкатехоламинэмии, изменению тонуса папиллярных мышц и формированию ПМК. В последнее время появились публикации, указывающие на возможное участие вирусной инфекции в развитии и прогрессировании ПМК [38].

Полученные различия в данных о распространенности ПМК частично могут быть объяснены и разницей в разрешающей способности ЭхоКГ аппаратов: Hewlett-Packard Sonos 1000 (1992 г выпуска) использовавшегося во FHS и Vivid 7 Dimension (2006 г выпуска) — в настоящем исследовании; также различалась, и частота датчиков — 2,5 MHz и 3,5 MHz, соответственно. Использование приборов с большей разрешающей способностью позволяет визуализировать более мелкие структуры и, соответственно, точнее измерять толщину створок.

Вегетативная дисфункция и ПМК. Вопросы взаимосвязи вегетативной дисфункции (ВД) и ПМК остаются до сегодняшнего дня в центре внимания клиницистов.



Примечание: большие ФР — умеренная или тяжелая МР, ФВ < 50 %. Малые ФР — легкая МР, ЛП > 40 мм, “молотящая створка”, ФП, возраст > 50 лет [29].

Рис. 1 Общая и сердечно-сосудистая выживаемость лиц с ПМК в зависимости от основных ФР.

В отечественной литературе доминирует представление о том, что ВД является облигатным признаком ДСТ. С такой точкой зрения нельзя согласиться. А.В. Ягода с соавт. 2005 получили при ДСТ широкий спектр проявлений ВД — от ее отсутствия у > 20 % обследованных до выраженной ст. в 34 % случаев. Если рассматривать ПМК как полигенно-мультифакториальное состояние, то станет очевидной, как возможность отсутствия признаков ВД при ПМК, так и высокая вероятность сочетания ПМК с самыми разными вариантами такой ВД. Во всяком случае, кажется очевидным, что отсутствие признаков ВД не должно стать препятствием для диагностики первичного ПМК.

Стратификация риска развития осложнений. Сегодня известны результаты проспективного наблюдения за несколькими тыс. больных с ПМК, проведенного исследователями из клиники Meyo [29]. Полученные данные положены в основу современных подходов к стратификации риска осложнений. Авторы предлагают использовать понятия ФР осложнений ПМК, различая большие и малые ФР. К большим ФР относят МР ≥ 2 ст., МД створок (толщина створки ≥ 5 мм), а также снижение фракции выброса (ФВ) до ≤ 50 %. К малым ФР относят МР 1 ст., МД при толщине створок < 5 мм, увеличение размеров ЛП ≥ 40 мм, а также “молотящую створку” и возраст пациента >50 лет.

По данным авторов, проводивших проспективное наблюдение за когортой пациентов с ПМК, их общая и сердечно-сосудистая 10-летняя выживаемость, в случае отсутствия ФР или наличия лишь одного из малых ФР, практически не отличается от здоровой популяции. Наличие ≥ 2 малых ФР уже заметно снижает общую до 70 % и сердечно-сосудистую до 87 % выживаемость по сравнению с нормой. Наиболее серьезен прогноз у пациентов, имеющих хотя бы один из больших ФР. Их общая и сердечно-сосудистая 10-летняя выживаемость составила 55 % и 66 %, соответственно (рисунок 1).

Эти данные свидетельствуют о необходимости внесения уточнений и дополнений в ранее принятые в России подходы к стратификации риска осложнений у больных с ПМК [28]. Целесообразно, взяв за основу подходы, использованные авторами, выделять 4 гр. риска, однако в основу деления на гр. следует положить большие и малые ФР, вклад которых в развитие осложнений ПМК сегодня является общепризнанным. Ниже приведен перечень больших и малых ФР:

Большие ФР — МР 2 ст. и >, МД 5 мм и >, ФВ < 50 %.

Малые ФР — МР-1 ст., МД <5 мм, ЛП до 40 мм и >, “молотящая створка”, возраст > 50 лет.

Четыре гр. риска осложнений ПМК характеризуются наличием следующих больших и малых ФР:

Гр. низкого риска — МД 0 (толщина створки < 5 мм), МР-0-1.

Гр. среднего риска — Наличие 1 большого или 2 малых ФР.

Гр. высокого риска — Наличие 2 больших или ≥ 3 малых ФР.

Гр. очень высокого риска — Наличие 2 больших ФР у лиц > 50 лет на фоне разрыва хорд или кардиомегалии или признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Подходы к лечению и тактике ведения пациентов. В целом, подходы к лечению больных ПМК согласованы и изложены в недавно опубликованных рекомендациях ВНОК 2009. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что сегодня врач не располагает надежными критериями, позволяющими прогнозировать саму вероятность и темпы развития МД и осложнений ПМК. Из сказанного вытекает необходимость динамического наблюдения и проведения профилактических мероприятий даже у тех пациентов, у которых при ЭхоКГ выявлены признаки весьма безобидного мягкого ПМК, в особенности, если он сочетается с другими внешними и висцеральными признаками слабости соединительной ткани. Хотя согласно рекомендациям [1] пациенты с ЭхоКГ признаками ПМК требуют лишь динамического ЭхоКГ наблюдения с интервалом 3-5 лет, есть все основания рекомендовать в таких случаях с учетом клинической картины регулярный прием биологически активных добавок, микро- и макроэлементов и витаминов, влияющих на метаболизм соединительной ткани. Среди них особое место занимают препараты магния, поскольку дефицит магния весьма распространен, а его роль в процессе коллагенообразования не вызывает сомнений. Несмотря на пока недостаточный уровень доказательности (C и D), в литературе имеются весьма

убедительные данные об эффективности оротата магния для лечения ПМК и нередко сопутствующих ему вегетативных нарушений.

Специального рассмотрения заслуживает вопрос о тактике хирургического лечения ПМК. Дискуссия о хирургической активности при ПМК развернулась как среди американских кардиохирургов (2008), так и среди кардиологов РФ. На недавно прошедшем в рамках РНКК-09 круглом столе, посвященном проблемам ПМК прошла дискуссия о целесообразности раннего оперативного вмешательства при ПМК с использованием клапан-сберегающих технологий. Несмотря на то, что далеко не все специалисты в России разделяют точку зрения о необходимости раннего оперативного вмешательства при МР вызванной ПМК, в мире уже накоплен большой опыт, свидетельствующий о том, что самый высокий уровень доказательности эффективности хирургической реконструкции МК (1В и 1С) получен у пациентов с сохранной ФВ и не увеличенным конечно-систолическим объемом левого желудочка (КСО ЛЖ).

Необходимо иметь в виду, что больные с ПМК, сочетающимся с признаками системного вовлечения соединительной ткани и гемодинамически значимой МН, как правило, склонны к быстрому прогрессированию СН, развитию легочной гипертензии, фибрилляции предсердий (ФП) и имеют высокий риск ВС [23-25]. В силу сказанного пациенты с выраженными признаками ДСТ, даже при условии адекватно выполненного первичного оперативного вмешательства, могут рассматриваться как пациенты высокого риска повторного хирургического вмешательства в результате прогрессирования основного заболевания.

В связи с большим вкладом гемодинамических нарушений в прогрессирование развития структурных изменений при различных формах ДСТ, многие авторы утверждает, что необходим агрессивный хирургический подход к лечению значимой МН у бессимптомных пациентов и демонстрируются лучшие непосредственные и отдаленные результаты их хирургического лечения [40,41]. Опыт ФЦ СКиЭ им. В.А. Алмазова подтверждает справедливость и высокую эффективность ранних реконструктивных операций у подобных больных.

Заключение

В заключение следует подчеркнуть необходимость широкого внедрения в практику отечественного здравоохранения единой терминологии для ПМК на основе разработанных и согласованных Комитетом Экспертов рекомендаций по проблеме “Наследственные нарушения соединительной ткани” (ВНОК,2009), повсеместного использования строгих методических подходов к ЭхоКГ диагностике и внедрения в клиническую практику понятий классический и неклассический ПМК. Это в свою очередь требует обязательного измерения толщины створок МК в диастолу и вынесения этих данных в описание ЭхоКГ. Не менее важно использовать принятые AHA и ACC, а также ЕОК принципы стратификации риска осложнений ПМК, основанные, прежде всего, на ЭхоКГ данных о толщине створок МК, степени выраженности МР, оцененной современными методами, и ФВ. Лишь в этом случае можно согласиться с мнением [39] о возможности решения проблемы ПМК, и с оптимизмом смотреть в будущее.

Литература

1. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 2006; 48(3): e1-148.
2. Devereux RB, Kramer-Fox R, Kligfield P. Mitral valve prolapse: causes, clinical manifestations, and management. Ann Intern Med 1989; 111: 305-17.
3. Waller BF, Morrow AG, Maron BJ, et al. Etiology of clinically isolated, severe, chronic, pure mitral regurgitation: analysis of 97 patients over 30 years of age having mitral valve replacement. Am Heart J 1982; 104: 276-88.
4. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. N Engl J Med 1999; 341: 1-7.
5. Levine RA, Triulzi MO, Harrigan P, Weyman AE. The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse. Circulation 1987; 75: 756-67.
6. Levine RA, Handschumacher MD, Sanfilippo AJ, et al. Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. Circulation 1989; 80: 589-98.
7. Freed LA, Benjamin EJ, Levy D, et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. JACC 2002; 40: 1298-304.
8. Allen H, Harris A, Leatham A. Significance and prognosis of an isolated late systolic murmur: a 9- to 22-year follow-up. Br Heart J 1974; 36: 525-32.
9. Mills P, Rose J, Hollingsworth J, et al. Long-term prognosis of mitral valve prolapse. N Engl J Med 1977; 297: 13- 8.
10. Devereux RB, Brown WT, Kramer-Fox R, Sachs I. Inheritance of mitral valve prolapse: effect of age and sex on gene expression. Ann Intern Med 1982; 97: 826-32.
11. Fontana ME, Sparks EA, Boudoulas H, Wooley CF. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome. Curr Probl Cardiol 1991; 16: 309-75.
12. Clemens JD, Horwitz RI, Jaffe CC, et al. A controlled evaluation of the risk of bacterial endocarditis in persons with mitral-valve prolapse. N Engl J Med 1982; 307: 776-81.
13. Devereux RB, Frary CJ, Kramer-Fox R, et al. Cost-effectiveness of infective endocarditis prophylaxis for mitral valve prolapse with or without a mitral regurgitant murmur. Am J Cardiol 1994; 74: 1024-9.
14. Wilson LA, Keeling PW, Malcolm AD, et al. Visual complications of mitral leaflet prolapse. Br Med J 1977; 2: 86-8.
15. Barnett HJ, Boughner DR, Taylor DW, et al. Further evidence relating mitral-valve prolapse to cerebral ischemic events. N Engl J Med 1980; 302: 139-44.
16. Vohra J, Sathe S, Warren R, et al. Malignant ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse and mild mitral regurgitation. Pacing Clin Electrophysiol 1993; 16: 387-93.
17. Chandraratna PA, Nimalasuriya A, Kawanishi D, et al. Identification of the increased frequency of cardiovascular abnormalities associated with mitral valve prolapse by two-dimensional echocardiography. Am J Cardiol 1984; 54: 1283-5.
18. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, et al. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse: long-term follow-up of 237 patients. N Engl J Med 1985; 313: 1305-9.
19. Marks AR, Choong CY, Sanfilippo AJ, et al. Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral-valve prolapse. N Engl J Med 1989; 320: 1031-6.
20. Takamoto T, Nitta M, Tsujibayashi T, et al. The prevalence and clinical features of pathologically abnormal mitral valve

leaflets (myxomatous mitral valve) in the mitral valve prolapse syndrome: an echocardiographic and pathological comparative study. J Cardiol Suppl 1991; 25: 75-86.

21. Babuty D, Cosnay P, Breuillac JC, et al. Ventricular arrhythmia factors in mitral valve prolapse. Pacing Clin Electrophysiol 1994; 17: 1090-9.
22. Zuppiroli A, Mori F, Favilli S, et al. Arrhythmias in mitral valve prolapse: relation to anterior mitral leaflet thickening, clinical variables, and color Doppler echocardiographic parameters. Am Heart J 1994; 128: 919-27.
23. Zuppiroli A, Rinaldi M, Kramer-Fox R, et al. Natural history of mitral valve prolapse. Am J Cardiol 1995; 75: 1028-32.
24. Rosen SE, Borer JS, Hochreiter C, et al. Natural history of the asymptomatic/minimally symptomatic patient with severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse and normal right and left ventricular performance. Am J Cardiol 1994; 74: 374-80.
25. Schaal SF. Ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. Cardiovasc Clin 1992; 22: 307-16.
26. Pepi M, Tamborini G, Maltagliati A, et al. Head-to-head comparison of two- and three-dimensional transthoracic and transesophageal echocardiography in the localization of mitral valve prolapse. JACC 2006; 48(12): 2524-30.
27. Devereux RB. Mitral valve prolapse. J Am Med Womens Assoc 1994; 49(6): 192-7.
28. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Малышева Н.В. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана. Серд недостат 2001; 1(6).
29. Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ, 3rd et al. Natural history

Поступила 01/12-2009

Механизмы повреждения миокарда при операциях коронарного шунтирования

Ш.Х. Самадов*, И.В. Кокшенева

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН. Москва, Россия

Myocardial damage mechanisms in coronary artery bypass surgery (literature review)

Sh.Kh. Samadov*, I.V. Koksheneva

A.N. Bakoulev Research Centre for Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences. Moscow, Russia

Статья посвящена рассмотрению современных научных представлений о механизмах повреждения миокарда при операциях коронарного шунтирования. Представлены современные публикации по данной проблеме — молекулярная основа и патофизиологические закономерности, развивающиеся при синдроме ишемии/реперфузии, рассматриваются возможные кардиопротективные стратегии.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, реперфузионное повреждение миокарда, миокардиальный станнинг, воспалительный ответ, антиишемическпе стратегии, кардиопротекция.

The paper discusses modern views on myocardial damage mechanisms in coronary artery bypass surgery (CABG). The publications reviewed include those on molecular basis and pathophysiological pathways in ischemia/reperfusion syndrome, as well as on potential cardioprotective strategies.

Key words: Coronary artery bypass surgery, reperfusion myocardial damage, myocardial stunning, inflammatory response, anti-ischemic strategies, cardioprotection.

Наряду с ежегодным интенсивным ростом количества операций реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) кардиохирурги продолжают сталкиваться с таким грозным осложнением как острая сердечная недостаточность (ОСН). В настоящее время совершенно ясно, что важнейшим фактором предотвращения развития ОСН наряду с адекватностью выполнения коррекции патологии сердца, является эффективность защиты миокарда во время операции.

Глобальная ишемия миокарда, развивающаяся в период пережатия аорты (Ао), и реперфузия после снятия зажима с Ао, могут приводить к сократительной дисфункции миокарда, которая сохраняется, не смотря на восстановление нормального коронарного кровотока. Такое состояние миокарда получило название “оглушенность” или “станнинг”.

Феномен “оглушенного” миокарда, или миокардиальный станнинг, представляет собой постишемическую потерю сократительной способности миокарда, которая развивается после реперфузии, несмотря на отсутствие необратимого повреждения кардиомиоцитов (КМЦ) и восстановление нормального коронарного кровотока. Повреждение, ответственное за миокардиальный станнинг, имеет две составляющие:

- компонент, который развивается в течение ишемии (ишемическое повреждение);
- компонент, который развивается после реперфузии (реперфузионное повреждение).

Реперфузионный вклад в повреждение больше, чем вклад ишемии [1].

Реперфузионный феномен заканчивается “оглушенностью” КМЦ, нарушением микроциркуляции (МЦ), дисфункцией эндотелия (ДЭ). Реперфузия резко поврежденного ишемией миокарда приводит к появлению необратимых изменений в КМЦ или к их некрозу. Основными факторами, увеличивающими тяжесть реперфузионного повреждения, являются: тяжесть и продолжительность ишемии, размер области ишемии, состояние нагрузки

©Коллектив авторов, 2010
e-mail: buziashvili@yandex.ru
тел: 8-917-516-52-77

[Самадов Ш.Х. (*контактное лицо) — аспирант клинико-диагностического отделения; Кокшенева И.В. — с.н.с. клинико-диагностического отделения].

на сердце, миокардиальная температура [1,15]. Клиническим проявлением станнинга миокарда может быть синдром низкого сердечного выброса (СВ), развивающийся после операции.

Патофизиология ишемического/реперфузионного повреждения миокарда: гипотезы, роль эндотелия, механизмы адгезии, окислительный стресс (ОС), апоптоз

Механизмы развития "оглушения" миокарда до конца не изучены. В настоящее время в формировании феномена "оглушенного миокарда" главенствуют следующие теории патофизиологических процессов:

- Цитолитическая и митохондриальная перегрузка кальцием КМЦ;
- Образование избыточного количества свободных кислородных радикалов с активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ);
- Острая воспалительная реакция;
- Изменение использования субстратов [8].

В дальнейшем, несмотря на восстановление коронарного кровотока, реперфузия сочетается с нарушением МЦ (феномен "no-reflow"), которое развивается вследствие ДЭ, закупорки МЦ русла (МЦР) нейтрофилами, отека миокарда, а также микроэмболизации дистального русла коронарных артерий (КА) [8,15]. Соответственно этим патофизиологическим процессам были противопоставлены стратегии кардиопротекции, которые изучались в экспериментальных и клинических исследованиях.

Перегрузка кальцием. Внутриклеточная концентрация Ca^{2+} увеличивается во время пролонгированной ишемии и последующей реперфузии. Перегрузка Ca^{2+} во время ишемии развивается вследствие активации Na^+/Ca^{2+}-обменника, открытия кальциевых каналов, в сочетании с ингибированием кальциевых насосов сарколеммы и саркоплазматического ретикулома. Во время реперфузии Na+/H+-обменник активируется для поддержания внутриклеточного pH. Однако вытеснение ионов H^+ инициирует приток ионов Na^+ в КМЦ, что через Na^+/Ca^{2+}-обменник приводит к дальнейшему увеличению притока Ca^{2+} во время раннего периода реперфузии. Кальциевая перегрузка КМЦ вызывает их гиперсократимость (гиперконтрактуру), что затем приводит к дефициту кислорода и энергии после реперфузии. В дальнейшем кальциевая перегрузка индуцирует активацию протеаз, повреждение мембран клеток, что в комплексе приводит к гибели КМЦ [8,14,25].

Блокаторы кальциевых каналов. Блокада кальциевых каналов L-типа может предотвратить кальциевую перегрузку во время длительной ишемии и реперфузии. В экспериментальных исследованиях окклюзии КА антагонисты кальция (АК) ограничивали необратимое повреждение миокарда и уменьшали тяжесть станнинга, если эти препараты назначались до развития ишемии. Клинические исследования показали неубедительные результаты эффективности АК, если они назначались во время или после реперфузии [8].

Ингибиторы обмена Na^+/H^+. Эксперимен-тальные исследования показали, что миокардиальное повреждение уменьшается при назначении ингибиторов обмена Na^+/H^+, если эти препараты назначаются до начала ишемии. В клинических исследованиях ингибитор обмена Na^+/H^+ карипорид назначался пациентам, направляемым на операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ). У этих пациентов наблюдалось снижение периоперационного высвобождения кардиоспецифичных энзимов, что было показано в исследовании GUARDIAN (**Guar**d **D**uring **I**schaemia **A**gainst **N**ecrosis) и в большом исследовании EXPEDITION (Sodium-hydrogen **Ex**change Inhibition to **P**revent Coronary **E**vents in Acute Cardiac Con**ditions**), куда вошли 5761 пациент. Это сочеталось с улучшением клинических исходов операции [8].

Значение факторов воспалительной реакции в развитии повреждения миокарда и миокардиального станнинга. Воспалительный ответ представляет собой комплекс гуморальных и клеточных взаимодействий, осуществляющихся посредством многочисленных путей, участвующих в воспалении, включая активацию системы комплемента, синтез цитокинов, активацию нейтрофилов, молекул адгезии и множества воспалительных медиаторов [12]. Эти процессы могут вызывать повреждение КМЦ непосредственно, но также и косвенно, вследствие отека миокарда, закупорки МЦР полиморфноядерными нейтрофилами, вызывая феномен "no-reflow".

Особое место среди цитокинов в развитии станнинга и повреждении миокарда при ишемии/реперфузии занимает фактор некроза опухолей α (ФНО-α). Этот провоспалительный цитокин, непосредственно участвует в патогенезе критических состояний, в т.ч. сепсиса, травматических повреждений, кардиальной ишемии. ФНО-α вырабатывается преимущественно макрофагами, он оказывает прямое цитотоксическое действие на клетки паренхиматозных органов, стимулирует синтез интерлейкинов (IL)-6 и IL-8, которые являются мощными активаторами нейтрофилов. ФНО-α способствует развитию гипотензии, тахикардии, тахипноэ, метаболического ацидоза, утолщения альвеолярных мембран.

ФНО-α в значительной степени влияет на инотропное состояние миокарда, подавляя его и вызывая дилатацию желудочков сердца. Регулярный локальный выброс ФНО-α в миокарде может вызвать его гипертрофию как адаптивную реакцию на стресс. Персистирование высоких концентраций ФНО-α приводит к дезадаптации, декомпенсации сердечной деятельности и СН. Отрицательное инотропное действие ФНО-α реализуется через оксид азота (NO) и сфингозин — элементы каскада ФНО-α при ишемическом/реперфузионном повреждении, что в итоге приводит к окислительной модификации сократительных белков и развитию сократительной дисфункции [10] (рисунок 1). Другие механизмы, через которые реализуется отрицательное действие ФНО-α на миокард — это ухудшение функции митохондрий, ОС, индукция апоптоза КМЦ. Было показано, что увеличение тканевой концентрации ФНО-α или интракоронарное введение экзогенного ФНО-α индуцируют прогрессирующую сократительную дисфункцию [9,10,24,26].

Анти- ФНО-α стратегии. Механизм развития сократительной дисфункции в каскаде ФНО-α и "мишени" для кардиопротекции представлены на рисунке 1. Установлено, что лечение ингибитором синтетазы NO- L-нитроаргинин метилэстером (L-HAME) уменьшает прогрессирование сократительной дисфункции миокарда и предотвращает повышение концентрации ФНО-α и сфигнозина [20]. Предшествующее лечение ФНО-α-антителами предотвращает развитие миокардиальной дисфункции [10]. Лечение N-олейлетаноламином (NOE), который блокирует фермент керамидазу, и таким образом, блокирует превращение керамида в сфингозин, также предотвращает прогрессирование контрактильной дисфункции, но при этом миокардиальная тканевая концентрация

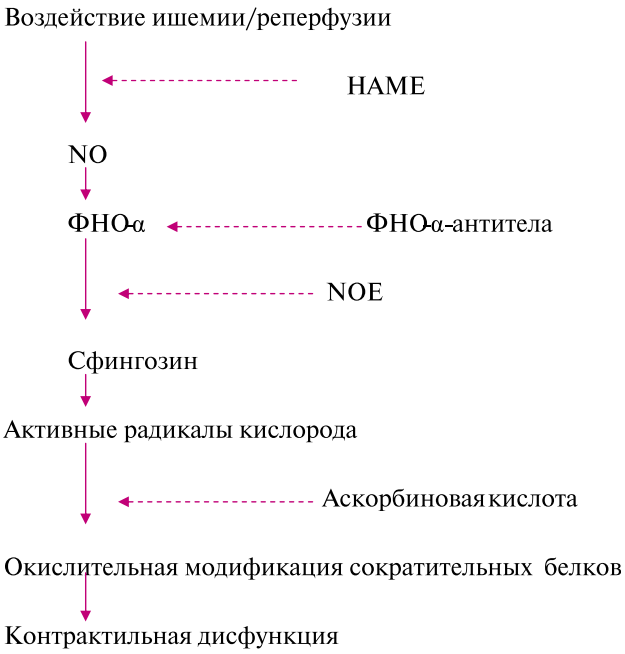


Рис. 1 Механизм развития сократительной дисфункции в каскаде ФНО-α и стратегии кардиопротекции.

ФНО-α остается повышенной [20]. Показано, что обширность окислительной модификации тропомиозина коррелирует с тяжестью сократительной дисфункции, и что тканевая концентрация ФНО-α увеличивается параллельно с окислением тропомиозина, тем самым подтверждая, что окисление тропомиозина может представлять конечную точку в воспалительном каскаде, реализующемся через ФНО-α [6]. Предварительное лечение аскорбиновой кислотой предотвращало увеличение миокардиального ФНО-α и окисление тропомиозина, тем самым предотвращало развитие миокардиальной дисфункции при коронарной микроэмболизации [6].

Недавно получены удивительные данные, показывающие, что повышенная экспрессия ФНО-α не только вызывает прогрессирующую контрактильную дисфункцию, но также индуцирует позднюю кардиопротекцию посредством ишемического прекондиционирования [10].

Противовоспалительный цитокин IL-10 может блокировать действие ранних провоспалительных медиаторов (ФНО-α и IL-1), подавлять образование IL-6 и IL-8 и супероксидных радикалов. IL-10 также осуществляет кардиопротективную функцию путем ингибирования взаимодействия нейтрофилов с эндотелием. IL-10 может ингибировать пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, тем самым представляя эндогенный источник защиты, которая потенциально важна у пациентов после АКШ. Предварительный курс лечения кортикостероидами перед операцией и использование апротинина, может значительно увеличивать продукцию IL-10 во время кардиохирургических операций с применением искусственного кровообращения (ИК) [12].

Активация нейтрофилов и нейтрофилоопосредованное повреждение миокарда, роль эндотелия. Нейтрофилы играют ключевую роль в развитии ишемического/реперфузионного повреждения. Основными активаторами нейтрофилов служат провоспалительные цитокины, факторы комплемена C3a и C5a, γ-интерферон, фактор активации тромбоцитов и др. В результате происходит адгезия нейтрофилов на клетках эндотелия сосудов с их последующим повреждением и дальнейшим высвобождением медиаторов воспаления [17]. Ключевыми моментами в этом процессе считаются:

- ***Роллинг.*** Будучи активированными, нейтрофилы начинают произвольно цепляться к эндотелиальным клеткам и “катиться” по эндотелиальной поверхности. Адгезивные молекулы, называемые селектинами (L-селектин и P-селектин), медиируют процесс, который ведет к активации тромбоцит-активирующих факторов (PAF).

- ***Жесткая адгезия.*** PAF и P-селектин медиируют активацию нейтрофильных интегринов CD11/CD18, которые связывают внутриклеточные адгезивные молекулы ICAMs на эндотелии, в результате чего образуется прочная связь. Моноклональные антитела к интегринам CD11 снижают лейкоцитарную адгезию и ограничивают некрозы миокарда в экспериментальных моделях.

- ***Трансмиграция.*** В финальной фазе нейтрофильно-эндотелиального клеточного взаимодействия происходит нейтрофильная трансмиграция через краевые соединения между эндотелиальными клетками в процессе, называемом диапедезом. Когда нейтрофилы достигают тканей, активированные лейкоциты высвобождают токсические медиаторы (протеазы и др.), которые усиливают сосудистую проницаемость, отек, образование тромбов и повреждение КМЦ [18].

Антивоспалительные стратегии. Понимание ведущей роли полиморфноядерных нейтрофиолов в развитии ишемического/реперфузионного повреждения инициировало ряд исследований, которые показали, что тяжесть миокардиального станнинга уменьшалась путем блокады взаимодействия нейтрофилов с эндотелиальными клетками, что осуществлялось посредством:

- использования моноклональных антител к интегринам CD18 или к рецепторам ICAM-1;
- ингибирования лейкотриенов;
- ингибирования рецепторов тромбоксана [3].

Аденозин оказывает влияние на множество процессов, которые могут защищать миокард от воздействия ишемии/реперфузии:

- аденозин-установленный триггер ишемического прекондиционирования;
- ингибирует активацию полиморфноядерных нейтрофилов;
- ингибирует образование свободных радикалов кислорода;
- оказывает антивоспалительные эффекты;
- оказывает защитное действие на эндотелий и МЦ кровоток [8,10].

В экспериментральных исследованиях на животных аденозин показал выраженный кардиопротективный эффект, когда его назначали до развития ишемии. Однако, анализ клинических исследований по применению аденозина при реперфузионной терапии при остром инфаркте миокарда (ОИМ), в целом не дал значимого положительного эффекта [8].

Роль свободных радикалов кислорода и состояния системы антиокислительной защиты (АОЗ). Свободно радикальное окисление протекает во всех органах и тканях и является нормальным метаболическим процессом. В обычных условиях этот механизм важен для регуляции

транспорта веществ через мембрану клеток, синтеза простагландинов и лейкотриенов, метаболизма стероидных гормонов и катехоламинов. Гипоксия и реперфузия миокарда во время операции приводят к стимуляции реакций свободнорадикального окисления и возрастанию интенсивности процессов ПОЛ, ослаблению АОЗ.

При ишемии создается парадоксальная ситуация — снижение содержания кислорода приводит к увеличению генерации цитотоксичных супероксидных анион-радикалов и других активных форм кислорода (АФК). Этот процесс значительно усугубляется при увеличении доставки кислорода во время реперфузии. Миокард инфильтрируется нейтрофилами, активация которых продуктами фосфолипиолиза и протеолиза инспирирует "респираторный взрыв", приводящий к гиперпродукции АФК и дальнейшему усугублению ишемического повреждения миокарда. При этом повреждающую роль играют не только первичные, но и вторичные продукты свободнорадикального ПОЛ, образующиеся при окислительной деструкции липидных гидропероксидов. Это, прежде всего, соединения альдегидной природы — такие, как малоновый диальдегид, являющийся показателем пероксидации в целом. Одним из патогенетических звеньев ишемического и реперфузионного повреждения миокарда является дестабилизация биологических мембран под влиянием АФК, что способствует нарушению их целостности вплоть до необратимых повреждений КМЦ [9].

Важнейшую роль в регуляции свободнорадикальных процессов в клетке играют антиокислительные ферменты, такие как супероксиддимутаза, каталаза, глутатионпероксидаза. Первая линия АОЗ предусматривает возможность инактивации потенциально опасных АФК с участием супероксиддисмутазы и каталазы. Следует отметить, что при усилении свободнорадикального окисления АФК способны инактивировать > 200 различных ферментов, в т.ч. и ферменты АОЗ.

Литература по кардиохирургии изобилует доказательствами патогенетической роли свободных радикалов в развитии дисфункции миокарда после кардиоплегической остановки сердца [21]. В биопсиях миокарда, взятых до и после пережатия Ао, было показано истощение антиокислительного потенциала — снижение плазменной активности глютатионпероксидазы, что отражает развитие ОС [7]). Поэтому метаболические пути очищения (использование акцепторов свободных радикалов и скевенджеров кислородных радикалов) могут являться возможными методами кардиопротекции во время кардиохирургических операций [3].

Роль апоптоза в развитии реперфузионного повреждения миокарда. После острого ишемического/реперфузионного стресса клетка может либо выжить, либо погибнуть, либо перейти в состояние апоптоза. Некроз представляет собой результат массивного, несовместимого с жизнью поражения клетки, которое заканчивается выраженной воспалительной реакцией на поврежденную ткань. Некротические клетки сморщиваются и лизируются, а содержимое их ядра попадает во внеклеточное пространство. Нормальная генетическая структура ядра повреждена, она рассматривается иммунной системой как чужеродная и опасная для окружающих клеток. Это приводит к запуску каскадов воспалительной реакции.

Запрограммированная гибель поврежденных клеток происходит не по воспалительному, а по аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимому пути, называется апоптозом. Апоптоз является энергозависимым, многозвеньевым, генетически регулируемым каскадным внутриклеточным механизмом. Программа самоликвидации клетки запускается при критическом повреждении клеточных органелл. Клетка в состоянии апоптоза начинает сморщиваться, происходит вакуолизация ее цитоплазмы, конденсация хроматина, фрагментация ядра, и в итоге, клетка превращается в апоптотическое тельце. Эти апоптотические тельца фагоцитируются макрофагами. Поскольку не происходит выброса содержимого клетки во внеклеточную среду, апоптотические тельца не вызывают воспалительных реакций. Апоптоз предпочтительнее для органа, чем некроз, потому что погибающая клетка не увлекает за собой соседние клетки [19,22].

Процесс регулируемой клеточной гибели условно может быть разделен на несколько различных фаз: фаза инициации апоптоза, проведение сигнала, активация каспаз, активация эндонуклеаз и специфическая деградация дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), в результате чего наступает гибель клетки [4].

Группа протеаз, названная каспазы (caspases), функционирует как медиатор сигнала смерти клетки. В ответ на проапоптозные сигналы происходит активация каспаз и последующий рапад клетки. Ключевым моментом в каспазной регуляции апоптоза служит вовлечение caspases-3. Знание подробностей каспазной регуляции может дать возможность управлять апоптозом. Путем ингибирования caspases-3 удается предупредить апоптоз in vitro, однако, некоторые стимулы способны привести клетку к апоптозу независимо от активности caspases-3.

Интерес многих исследователей механизмов апоптоза сосредоточен на изучении белков семейства Bcl-2, способных блокировать апоптоз. К настоящему времени изучен механизм модуляции состояния белков семейства Bcl-2. Данный механизм связан с изменением структуры белка — индуктора апоптоза — Bad, а именно его степени фосфорилирования / дефосфорилирования. Осуществляется этот механизм через рецептор IL-3. IL-3, связываясь со специфическим рецептором, активирует специфические киназы, которые осуществляют фосфорилирование Bad, что увеличивает его сродство к цитоплазматическому белку. При этом не происходит образование гетеродимера Bcl-2/Bad, и апоптоз не развивается.

Ишемия и реперфузия миокарда при кардиохирургических операциях сопровождается индукцией апоптоза. Было показано, что плазменный уровень молекул Fas (группа белков из семейства ФНО, участвующих в ранних фазах апоптоза) прямо коррелирует с обширностью миокардиального повреждения после ИК [5,11]). Сообщили, что в плазме крови, забранной у пациентов через 1, 6 и 12 ч после отключения ИК при операциях АКШ, было выявлено индуцирование апоптоза в эндотелиальных клетках [5]. Тогда как в плазме здоровых волонтеров или у пациентов, подвергшихся несердечным хирургическим вмешательствам, отсутствовала проапоптотическая активность.

Пациентам выполняли биопсию миокарда во время операции АКШ — до пережатия Ао и после окончания ИК. Образцы миокарда затем анализировались с применением электронной микроскопии; также определялись гистохимические маркеры — цитохром С и высво-

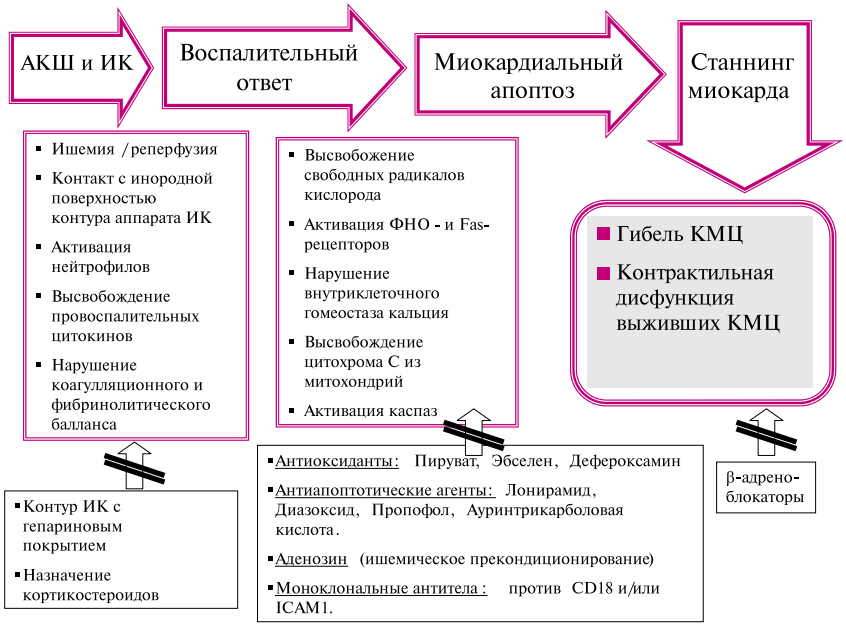


Рис. 2 Схема патогенеза станнинга и возможные стратегии кардиопротекции (адаптировано из Anselmi A. et al. [3].

бождение цитрат-синтетазы [16]. Вследствие короткого промежутка времени между началом ишемии миокарда и забором образцов миокарда, электронная микроскопия не обнаружила признаков поздней фазы апоптоза (апоптотических телец), но в некоторых КМЦ отмечалось: коллапс ядер, сгущение хроматина, набухание митохондрий (ранние апоптотические изменения). Однако общее количество КМЦ, в которых наблюдалась фрагментация ДНК (претерминальная стадия процесса апоптоза), увеличилось в 3 раза после операции (1,3±0,4 % и 3,2±1,3 %, до и после операции, соответственно), но статистически незначимо (p=0,14). С целью оценить выраженность апоптотитечкого процесса на ранних фазах определяли апоптотический индекс как отношение активности цитохрома С к активности цитрат-ситетазы. Этот индекс тесно коррелировал с клиническими параметрами: позитивно коррелировал с временем кардиоплегической остановки и реперфузии, а также с изменениями гемодинамических параметров — позитивно с изменениями давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) и негативно с сердечным индексом.

Изучали частоту развития апоптоза по данным интраоперационных биопсий миокарда у группы пациентов после кардиохирургических операций, сопоставляли с ближайшей и отдаленной послеоперационной летальностью [27]. Авторы показали, что у пациентов, умерших в раннем послеоперационном периоде, наблюдается достоверное увеличение процента апоптотических КМЦ и снижение экспрессии белка Bcl-2, в сравнении с группой выживших пациентов.

Получены доказательства относительно роли митохондрий на ранних фазах апоптоза. Закрытие митохондриальных Катф-каналов с последующим снижением концентрации АТФ, стимулирует первые этапы апоптоза. Изучалось влияние Диазоксида как селективного открывателя митохондриальных Катф-каналов как возможного кардиопротективного средства на моделях животных с холодовой кардиоплегией, ишемией и реперфузией. При лечении Диазоксидом в КМЦ отмечалось значительно меньшее количество TUNEL-позитивных ядер (признаки поздней фазы апоптоза), снижение каспазы-3 и проапоптотического расщепляющего протеина [23]. Аналогичные данные относительно апоптотического каскада, индуцированного митохондриями после кардиоплегии, получены и при рассмотрении Катф-каналов как возможную “мишень” для кардиопротекции. Во время ишемии продукция АТФ значительно снижена, митохондриальные каналы стремятся к закрытию, таким образом определяя начальный сигнал к запуску процесса апоптоза [2].

Назначение во время реперфузии селективных ингибиторов апоптоз-связанных эндонуклеаз (ауринтрикарболовая кислота) сочеталось с улучшением регионарной сократимости и улучшением сосудистой эндотелиальной функции [3].

Было показано, что дополнение антиокислителей (таких как эбселен или дефероксамин) в кардиоплегический раствор значительно снижает частоту апоптоза КМЦ в экспериментальных исследованиях [13]. Эбселен — селен-содержащий препарат, работает как глютатион-пероксидазный стимулятор. Эбселен уменьшает тяжесть повреждения миокарда свободными радикалами кислорода при ишемии/реперфузии, тем самым ограничивая гибель КМЦ апоптотическим процессом. Эти данные показывают, что при операциях на сердце с применением ИК действительно развивается миокардиальный ОС, и что он является в дальнейшем триггером каскада апоптоза.

Также пируват рассматривался как возможный препарат для кардиопротекции, работающий как скевенджер (“удалитель”) кислородных радикалов. На изолированных сокращающихся сердцах крыс, которые подвергались кардиоплегии и реперфузии, у тех, у которых до воздействий вводился пируват, было обнаружено дозозависимое снижение клеточного апоптоза и улучшение функции сердца.

Таким образом, обобщенные вместе результаты исследований показывают, что причины развития и длительно сохраняющейся дисфункции миокарда

в послеоперационном периоде обусловлены острой воспалительной реакцией, миокардиальным ОС. Запускаемый при этом миокардиальный апоптоз, в последующем определяет обширность гибели КМЦ и тем самым может приводить к длительной миокардиальной дисфункции. Механизмы восстановления функции миокарда после станнинга могут включать гипертрофию выживших КМЦ, тем самым снижая контрактильный резерв миокарда и ухудшая отдаленные результаты. Новые кардиопротективные стратегии основаны на гипотезе единства процессов воспаления, апоптоза, станнинга и представлены на рисунке 2.

Литература

1. Бокерия Л.А., Чичерин И.Н. Природа и клиническое значение "новых ишемических синдромов". Москва. Изд. НЦ ССХ им.А.Н.Бакулева РАМН 2007.
2. Andrukhiv A, Costa AD, West IC, et al. Opening mitoKatp increases superoxide generation from complex 1 of the electron transport chain. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 29: H2067-74.
3. Anselmi A, Abbate A, Girola F, et al. Myocardial ischemia, stunning, inflammation, and apoptosis during cardiac surgery: a review of evidence. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 25: 304-11.
4. Baines CP, Molkentin JD. STRESS signaling pathways that modulate cardiac myocyte apoptosis. J Mol Cell Cardiol 2005; 38(1): 47-62.
5. Birdi I, Angelini GD, Bryan AJ. Biochemical markers of myocardial injury during cardiac operations. Ann Thorac Surg 1997; 63: 879-84.
6. Canton M, Skyschally A, Menabo R, et al. Oxidative modification of tropomyosin and myocardial dysfunction following coronary microembolization. Eur Heart J 2006; 27: 875-81.
7. Carlucci F, Tabucchi A, Biagioli B, et al. Cardiac surgery: myocardial energy balance, antioxidant status and endothelial function after ischemia- reperfusion. Biomed Pharmacother 2002; 56: 483-91.
8. Dirksen MT, Laarman GJ, Simoons ML, et al. Reperfusion injury in humans: a review of clinical trials on reperfusion injury inhibitory strategies. Cardiovasc Res 2007: 343-55.
9. Galinanes M, James M, Codd V, et al. TNF-α gene promoter polymorphism at nucleotide-308 and the inflammatory response and oxidative stress induced by cardiac surgery: role of heart failure and medical treatment. Eur J Cardiothorac Surg 2008; 34: 332-7.
10. Heusch Ph, Skyschally A, Leineweber K, et al. The interaction of coronary microembolization and ischemic preconditioning: A third window of cardioprotection through THF-alpha. Arch Med Sci 2007; 2: 83-92.
11. Joashi U, Tibby SM, Turner C, et al. Soluble Fas may be a proinflammatory marker after cardiopulmonary bypass in children. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 123: 137-44.
12. Levy JH, Tanaka KA. Inflamatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 2003; 75: S715-20.
13. Maulik N, Yoshida T. Oxidative stress developed during open heart surgery induces inflammation: reduction of apoptotic cell death by ebselen a glutathione peroxidase mimic. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 36: 601-8.
14. Meyer K, Klocke RC, Schipke JD, et al. Ca^{2+} sensitizer superior to catecholamine during myocardial stunning? Eur J Card Thorac Surg 2008; 34: 326-31.
15. Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP, et al. Myocardial ischemia/ reperfusion- injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. Int J Cardiol 2005; 100: 179-90.
16. Schmitt JP, Schroder J, Schunkert H, et al. Role of apoptosis in myocardial stunning after open heart surgery. Ann Thorac Surg 2002; 73: 1229-35.
17. Sharma M, Ganguly NK, Chaturvedi G, et al. Release of pro-inflammatory mediators during myocardial ischemia/reperfusion injury in coronary artery bypass graft surgery. Molec Cell Biochem 2003; 247: 23-30.
18. Sherman SK. Perioperative myocardial ischemia reperfusion injury. Anesthesiol Clin N Amer 2003; 21: 465-85.
19. Sodha NR, Clements RT, Feng J, et al. The effects of therapeutic sulfide on myocardial apoptosis in response to ischemia-reperfusion injury. Eur J Cardiothorac Surg 2008; 33: 906-13.
20. Thielmann M, Dorge H, Martin C, et al. Myocardial dysfunction with coronary microembolization: signal transduction through a sequence of nitric jxide, tumor necrosis factor-alpha and sphingosine. Circ Res 2002: 90: 807-13.
21. Triana JF, Li XY, Jamaluddin U, et al. Postischemic myocardial "stunned myocardium" identification of major differences between the open-chest and the conscious dog and evaluation of the oxygen radical hypothesis in the conscious dog. Circ Res 1991; 69: 731-47.
22. Valen G. The basic biology of apoptosis and its implications for cardiac function and viability. Ann Thorac Surg 2003; 75: S656-60.
23. Wakaiyama H, Cowan DB, Toyoda Y, et al. Selective opening of mitochondrial ATP-Sensitive potassium channels during surgically induced myocardial ischemia decreases necrosis and apoptosis. Eur J Cardiothorac Surg 2002; 21: 424-33.
24. Wang M, Crisostomo PR, Markel TA, et al. Mechanisms of sex differences in TNFR2- mediated cardioprotection. Circulation 2008; 118: S38-45.
25. Wei GZ, Zhou JJ, Wang B, et al. Diastolic Ca^{2+} overload caused by Na+/Ca2+ exchanger during the first minutes of reperfusion results in continued myocardiol stunning. Eur J Pharmacol 2007; 572: 1-11.
26. Zeller CN, Wang Y, Markel TA, et al. Role of tumor necrosis factor receptor 1 in sex differences of stem cell mediated cardioprotection. Ann Thorac Surg 2009; 87: 812-9.
27. Zorc M, Vraspir-Porenta O, Zorc-Pleskovic R, et al. Apoptosis of myocites and proliferation markers as prognostic factors in end-stage dilated cardiomyopathy. Cardiovasc Pathol 2003; 12: 36-9.

Поступила 07/10-2010

Оценка потребности населения в дорогостоящих вмешательствах: существуют ли надежные критерии?

И.В. Самородская

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. Москва, Россия

Assessment of the population demand for high-cost medical interventions: are there any reliable criteria?

I.V. Samorodskaya

A.N. Bakoulev Research Centre for Cardiovascular Surgery. Moscow, Russia

В статье на основании вторичного анализа результатов международных исследований рассмотрены причины значительных географических различий в частоте выполнения кардиохирургических видов медицинской помощи. Оценивается влияние существующих различий на показатели смертности и методы определения потребности на основании данных о частоте применения лечения в странах мира и показателя "число больных, которых необходимо лечить".

Ключевые слова: потребность в операциях на сердце и сосудах, "число больных, которых необходимо лечить"; кардиохирургические методы лечения, географические различия.

The paper discussed the causes of the substantial geographical discrepancies in the rates of cardiosurgery interventions, based on the secondary analysis of international data. The impact of these differences on mortality levels is assessed. The methods for population demand assessment are reviewed, with the focus on the intervention rates across the countries and the "number needed to treat" parameter.

Key words: Demand for cardiovascular interventions, number needed to treat, cardiosurgery treatment methods, geographical differences.

Отечественные источники указывают на неудовлетворенную потребность населения РФ в дорогостоящих видах медицинской помощи [1-3]. Однако, даже в соседних странах существуют значительные различия по частоте применения различных методов лечения. В таблицах 1 и 2 на основании данных МЗиСР РФ и статистического отчета стран Северной Европы представлена частота выполнения аортокоронарного шунтирования (АКШ) и транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛБА) [13].

На значительные различия в частоте выполнения коронароангиографии (КАГ) среди пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) указывают [5]: в США КАГ выполняется 71 % пациентов, а в Канаде — 27 %. Аналогичные данные были получены в более раннем исследовании [18] при сопоставлении частоты КАГ и ТЛБА в США и Швеции. В 2004г число имплантаций кардиовертеров-дефибрилляторов в Западной Европе составляло в среднем 100 на 1 млн. населения, в то время как в США 550 [6]. Обращают внимание на значительные различия в тактике ведения (рисунок 1) больных с повторным ИМ в 5 регионах (Россия, Восточная Европа, Западные страны, Азия и Латинская Америка) [10].

Исследователи отмечают, что верифицировать факторы, влияющие на различия в использовании различных методов лечения в странах, очень сложно. И обычно объясняют различия не столько имеющимися доказательствами, сколько экспертными оценками. Например, считают, что значительное влияние на географическую вариабельность использования кардиохирургических методов лечения оказывают демографические и клинические особенности популяции пациентов, социально-экономический статус больных, финансовые и ресурсные возможности системы здравоохранения, знания врачей [19]. Полагают, что различия в частоте выполнения вмешательств невозможно объяснить только эпидемиологическими факторами и, что основное значение имеют уровень образования врачей, их приверженность клиническим рекомендациям, своевременное обновление рекомендаций, отражающих последние результаты иссле-

©Самородская И.В., 2010
e-mail: samor2000@list.ru
Тел.: (495) 414-78-22
Моб.: 8(985)224-60-50

[Самородская И.В. — главный научный сотрудник научно-организационного отдела].

дований [6]. Одновременно указывают, что значительные различия в знаниях кардиологов и врачей общей практики совсем несильно влияют на реальную клиническую практику [16]. Большое влияние оказывают организационные особенности системы здравоохранения [4]; немаловажное значение имеет восприятие плательщиками (государством, страховыми компаниями) затрат на метод лечения, используемые способы расчета показателя затрат на год спасенной жизни [6]. Одновременно исследователи анализируют, как влияют объемы тех или иных видов лечения на показатели общественного здоровья. Различия в показателях смертности между странами и отдельными регионами невозможно объяснить частотой выполнения хирургических и эндоваскулярных вмешательств [20,21]. Различия в летальности от ИМ в разных регионах мира, выявленные в исследованиях STEMI (**ST**-segment **e**levation acute **m**yocardial **i**nfarction), также невозможно объяснить только различиями в частоте применения реперфузионной терапии [4]. Аналогичного мнения придерживаются [23] на основании анализа 45 публикаций в ведущих американских и европейских кардиологических журналах, утверждая, что увеличение продолжительности жизни за счет использования хирургических и эндоваскулярных методов лечения ИБС не доказано. Это связано с тем, что при расширении показаний к вмешательствам, число больных, которые действительно получают пользу, увеличивается медленнее, чем число больных, у которых польза от вмешательства сомнительная (не доказана); например, большая частота КАГ в США, чем в Канаде приводит к 5 спасенным жизням на 1 тыс. пациентов с ИМ [5].

Многочисленные исследования подтверждают, что в странах мира одни и те же вмешательства используются как без достаточных оснований, так и не используются при наличии показаний. Крупное Европейское исследование, выполненное на базе 92 медицинских учреждений в 25 странах Европы, и включающее 5001 взрослого пациента, оценило частоту выполнения операций по коррекции клапанных пороков в соответствии с Европейскими клиническими рекомендациями [7]. В исследование были включены пациенты >18 лет, с наличием клапанной патологии сердца. Было выявлено, что операция без достаточных оснований была выполнена 15-20 % пациентов, в то же время от 7 % до 18 % пациентов не были направлены на оперативное лечение при наличии показаний, соответствующих рекомендациям. Около одной трети пациентов при наличии симптомов тяжелого клапанного поражения не были оперированы по причине неоперабельности порока или тяжелой сопутствующей экстракардиальной патологии.

Аналогичные исследования проведены в США [15]. При анализе соответствия реальной клинической практики выполнения эндоваскулярных вмешательств и АКШ при ИБС национальным рекомендациям (ACC/AHA guidelines), выявили “избыточность” лечения (выполнение вмешательств без достаточных оснований) [15]. Намного чаще без достаточных оснований выполнялись эндоваскулярные вмешательства, чем АКШ, только 18,5 % случаев выполнения эндоваскулярных вмешательств соответствовало рекомендациям ACC/AHA. В наибольшей степени превышение показаний к вмешательству отмечено у бессимптомных пациентов и наличии стенокардии I функционального класса (ФК). На основании анализа тактики ведения 5026 пациентов после выполнения им КАГ было показано, что, несмотря на наличие показаний к реваскуляризации, соответствующих критериям ACC/AHA, реваскуляризация не была произведена 40 % афро-американцев и 23-24 % белых. В то же время реваскуляризация без достаточных оснований выполнена 5,8 % афро-американцам и 10 % белым; чаще мужчинам (14,2 %), чем женщинам (5,3 %) [11]. В дискуссионной статье [21] приводят многочисленные примеры других исследований, свидетельствующих о применении методов лечения без достаточных оснований, и их не использовании при наличии показаний (во всех исследованиях критериями показаний к вмешательствам служили рекомендации ACC/AHA). Авторы публикации признают, что в США реально существует проблема направления пациентов кардиологами специализированных клиник к “себе” с целью получения коммерческой выгоды от использования дорогостоящих методов диагностики и лечения [21].

Отмечено, что часто основной причиной выбора метода лечения является факт возможности выполнения вмешательства в той клинике, куда госпитализирован пациент [20]. При наличии в регионе клиники, где выполняется только ТЛБА, в популяционной выборке число пациентов, которым в анамнезе выполнено ТЛБА выше; а число пациентов, которым в анамнезе выполнено АКШ ниже, чем в регионе, где есть клиника, выполняющая и АКШ и ТЛБА. В регионах, где нет клиник, производящих вмешательства, частота выполнения и АКШ и ТЛБА ниже, чем в регионах, где есть клиники. Кардиолог в таких регионах обычно ограничивается медикаментозным лечением, не направляя пациентов в отдаленные стационары. Выходом из такой ситуации, по мнению авторов, может стать регулярное проведение мультидисциплинарных (кардиологи + кардиохирурги + интервенционные кардиологи) дискуссий с обсуждением показаний, возможностей, ограничений используемых методов лечения. Такой подход успешно практикуется в онкологии и дает позитивные результаты.

Результаты исследования [9] свидетельствуют, что выбор метода лечения зависит от специализации врача, к которому поступает на лечение пациент. В исследовании 53 врачам были представлены данные на пациентов с ИБС. В результате выявлено, что хирурги чаще изберут

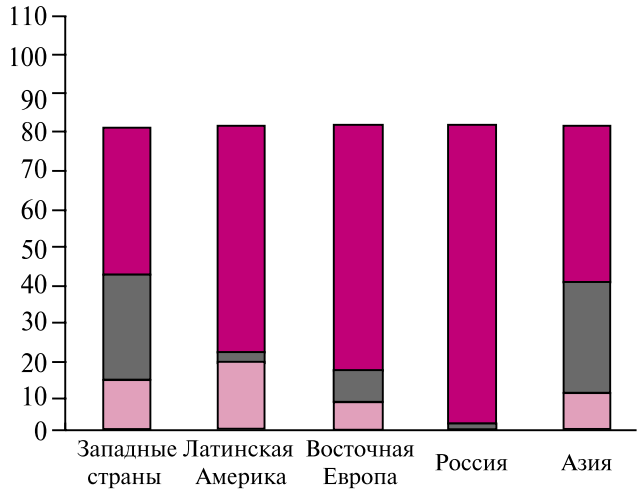


Рис. 1 Соотношение частоты применения методов немедикаментозной реваскуляризации (розовый), фибринолитической терапии (темно-серый) и другого медикаментозного лечения (красный) среди больных повторным ИМ.

Таблица 1

Частота выполнения АКШ на 100 тыс. населения

Страна	1995	1998	2000	2002	2005
Дания	40	59	59	62	48
Финляндия	86	77	65	81	75
Норвегия	71	80	76	85	85
Швеция	79	75	73	74	99
Россия (данные МЗиСР РФ)		2	3	4	7

Таблица 2

Частота выполнения эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях на 100 тыс. населения

Страна	1995	1998	2000	2002	2005
Дания	30	73	92	124	168
Финляндия	28	40	55	47	126
Норвегия	69	94	117	87	248
Швеция	35	60	94	126	184
Россия		2	3	4	9

АКШ (p=0,034), интервенционные кардиологи — эндоваскулярные методы лечения (p=0,056). Статистически достоверные различия между выбором метода лечения кардиологами и интервенционными кардиологами отсутствовали (p=0,13). Степень согласия в выборе методов лечения специалистами была чрезвычайно низкая (индекс Каппа 0,26): среди кардиологов индекс Каппа выше (0,34), чем среди хирургов (0,15).

Учитывая вышесказанное, оценка потребности в отдельных видах кардиохирургических вмешательств на основании информации о частоте вмешательств в той или иной стране, является некорректной. Именно поэтому проводятся клинико-эпидемиологические исследования по потребности в отдельных видах лечения. Была оценена потребность в коронарной реваскуляризации среди пациентов 45-84 лет, проживающих в Великобритании и страдающих стабильной или нестабильной стенокардией, а также ИМ [17]. Критерии оценки целесообразности выполнения реваскуляризации были сформированы на основании результатов рандомизированных исследований и экспертных мнений специалистов. В зависимости от используемых методов оценки потребности в реваскуляризации, эта цифра по данным исследователей может составлять от 186,1 до 262,6 на 100 тыс. населения. Полученные данные превышали число выполняемых вмешательств в стране КАГ в соотношении 3,3:1, а среди пациентов > 75 лет соотношение составило 7,7:1. Оптимальная частота выполнения КАГ составляет 404,9-638,1 на 100 тыс. мужского населения >20 лет и 171,8-314,0 на 100 тыс. женского населения [12]. Что означает оптимальная частота выполнения КАГ? Считают, что при оценке потребности нельзя учитывать только положительные эффекты вмешательства, необходимо учитывать и потенциальный вред, например, увеличение риска летальности в ближайший после обследования период за счет выполнения хирургических вмешательств, осложнений в виде кровотечения и развитие депрессивного состояния, который зависит от клиничес-

Таблица 1

Заболевание	Вмешательство/контроль	Результат	Продолжительность наблюдения	Частота событий %		ЧБНЛ и 95 % ДИ
				контр	леч	
ИМ с кардиогенным шоком	Немедленная (не позже 6 час) реваскуляризация (эндоваскулярная либо АКШ) / консервативная терапия (медикаменты, интрааортальная контрапульсация, тромболитическая терапия с последующей реваскуляризацией в течение 54 час)	Все случаи смерти	6 месяцев	63	50	8 (5 — 66)
Острый ИМ	Аспирин, гепарин+ангиопластика / Аспирин, гепарин+ стрептокиназа (control)	Все случаи смерти	5 лет	24	13	10 (6 — 35)
		Сердечная смерть		20	7	8 (5 — 15)
		Смерть или нефатальный ИМ		22	6	6 (4 — 11)
Острый ИМ	Стентирование +abciximab/ внутривенно алтеплаза	Смерть+повторный ИМ+ОНМК	6 месяцев	23	9	7 (5 — 36)
Нестабильное течение ИБС	Инвазивная стратегия /консервативная стратегия	Смерть, ИМ или оба события	6 месяцев	12	9	37 (20 — 398)
Нестабильное течение ИБС	Инвазивная стратегия (немедленная ангиопластика или АКШ)/консервативная	Смерть или нефатальный ИМ	1 год	14	10	27 (16 — 92)
		Смерть		3,9	2,2	60 (32 — 306)

Источник: http://www.cebm.utoronto.ca/

ких особенностей пациентов. Потребность в одном виде лечения не может оцениваться изолированно от проблем состояния популяционного здоровья страны и конкретного региона [19].

Сторонники доказательной медицины предлагают в качестве метода оценки потребности использовать показатель "число больных, которых необходимо лечить определенным методом, для того, чтобы избежать одного нежелательного исхода" (жизнеугрожающего, инвалидизирующего осложнения, смерти и т. д.). Допустим в группе (гр.) контроля доля летальных исходов в течение 5 лет составила 9,6 %, а в гр. лечения — 2,8 %. Снижение абсолютного риска (АР) летального исхода равно 6,8 %. Число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ)= 1/АР = 1/6,8 % = 14,7 или 15. Это значит, что если пациентов не лечить, то у 14 из них все равно не будет летального исхода в течение 5 лет. А если лечить, то 14 пациентов будут принимать в течение 5 лет препараты, которые по сути дела никак не повлияют на их судьбу. Но даже показатель ЧБНЛ не является единым для разных выборок пациентов. В таблице 3 в качестве примера представлен 95 % доверительный интервал (ДИ) при использовании метода лечения, который показывает вариабельность ЧБНЛ с вероятностью 95 %.

ЧБНЛ и затраты системы здравоохранения будут значительно варьировать в зависимости от клинических и популяционных характеристик гр. пациентов, для которых рассчитываются показатели, а также других факторов, о которых врачам довольно трудно получить полную информацию. Оценка ЧБНЛ на основе результатов рандомизированных исследований может быть некорректной, поскольку в реальной клинической практике результаты рандомизированных исследований часто не повторяются. Например, в нескольких исследованиях продемонстрировано значительное снижение рестенозов при использовании стентов с фармакологическим покрытием, стоимость которых превышает стоимость стентов без покрытия в 2 (а по некоторым данным в 3) раза. Однако в крупнейшей клинике Erasmus Medical Center Rotterdam Cardiology Hospital это подтвердилось: различий в исходах между стентами с покрытием и без покрытия через 6 мес. не выявлено. Повторные реваскуляризации были выполнены в 9,1 % случаев в гр контроля и 12,3 % в гр. стентов с покрытием [22].

Кроме того, снижение смертности от одного заболевания в результате проводимого лечения может не изменить общий показатель смертности в популяции. В качестве примера можно привести результаты следующего исследования. Известно, что распространенность аневризмы брюшной аорты (АБА) среди мужчин в возрасте 65-79 лет составляет 5-10 %, летальность при разрыве АБА чрезвычайно высока — только 80 % пациентов успевают доставить в клинику и 50 % умирает во время или после экстренной операции. Следовательно, логично предположить, что раннее выявление и хирургическое лечение дадут значимый клинический эффект. Были систематизированы результаты 4 исследований, оценивающих данные ультразвукового скрининга (и последующего лечения в случае необходимости) среди 127891 мужчин и 9342 женщин без симптомов АБА. В период 3-5 лет статистически значимых различий в смертности от всех причин между гр скрининга и гр., где скрининг не проводился, не выявлено. Среди мужчин, вероятность снижения смертности от всех случаев или показатель "отношение шансов" (ОШ) был равен 0,95 (95 % ДИ 0,85-1,07); среди женщин ОШ = 1,06 (95 % ДИ 0,93-1,21). Значительное снижение смертности от разрыва (с учетом случаев смерти на фоне хирургического лечения) АБА выявлено среди мужчин ОШ 0,60 (95 %ДИ 0,47-0,78), но не среди женщин ОШ 1,99 (95 % ДИ 0,36-10,88). Число случаев разрыва АБА снизилось среди мужчин — ОШ 0,45 (95 % ДИ 0,21-0,99), но не среди женщин — ОШ 1,49 (95 %ДИ 0,25-8,94). В целом скрининг и хирургическое лечение не повлияли на показатель смертности в популяции [8].

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что:

- множество факторов влияет на объемы дорогостоящих вмешательств в разных странах; часть из них никак не связана с клинической потребностью в тех или иных видах лечения;
- до сих пор нет оптимального метода для точной оценки потребности населения в методах лечения, но совершенно очевидно, что потребность в медицинских вмешательствах не может быть определена путем механического переноса цифр о числе вмешательств, выполняемых в одной стране, на популяцию другой страны;
- оценка влияния различных медицинских технологий на показатели здоровья и качества жизни до сих пор выполняется с помощью методик моделирования, а не фактических данных.

Литература

1. Заключение о результатах проверки Счетной палаты по теме "Доступность и качество медицинской помощи населению Красноярского края как критерий эффективности использования финансовых ресурсов, направленных на здравоохранение". http://www.ach-fci.ru/Krasnoyarsk/activity/control/art2
2. Иванов А.В. Тихомиров А.В. Перспективы наноэкономики в развитии здравоохранения. Главный врач: хозяйство и право 2006; 6: 10-6.
3. Стародубов В.И. Национальный проект "Здоровье" дает нам шанс вывести уровень оказания медицинской помощи на новые параметры. Менед здравоохр 2006; 10: 4-11.
4. Alter DA, Austin PC, Tu JV. Canadian Cardiovascular Outcomes Research Team. Community factors, hospital characteristics and inter-regional outcome variations following acute myocardial infarction in Canada. Can J Cardiol 2005; 21: 247-55.
5. Batchelor WB, Peterson ED, Mark DB, A Comparison of U.S. and CanadianCardiac Catheterization Practices inDetecting Severe Coronary ArteryDisease After Myocardial Infarction: Efficiency, Yield and Long-Term Implications. JACC 1999; 34: 12-9.
6. Camm1 J, Klein H, Nisam S. The cost of implantable defibrillators: perceptions and reality. Eur Heart J 2007; 28(4): 392-7.
7. Cardiovascular Diseases in Europe: European Registries of Cardiovascular Diseases and Patient Management. Sophia Antipolis, France: Eur Society Cardiol 2004; p56.
8. Cosford PA, Leng GC. Screening for abdominal aortic aneurysm. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD002945. DOI: 10.1002/14651858.CD002945.pub2.
9. Denvir MA, Pell JP, Lee, AJ, et al. Variations in clinical decision-making between cardiologists and cardiac surgeons; a case for management by multidisciplinary teams? J Cardiothorac Surg 2006; 1: 2-5.

10. Edmond JJ, French JK, Aylward PEG, et al. Variations in the Use of Emergency PCI for the Treatment of Re-infarction Following Intravenous Fibrinolytic Therapy: Impact on Outcomes in HERO-2. Eur Heart J 2007; 28(12): 1418-24.
11. Epstein AM, Weissman JS, Schneider EC, et al. Race and Gender Disparities in Rates of Cardiac Revascularization: Do They Reflect Appropriate Use of Procedures or Problems in Quality of Care? Medical Care 2003; 41(11): 1240-55.
12. Graham MM, Ghali WA, Faris PD, et al. APPROACH Investigators. Population rates of cardiaccatheterization and yield of high-risk coronary artery disease. CMAJ 2005; 173(1): 35-9.
13. Health Statistics in the Nordic Countries 2006. NOMESCO, Copenhagen 2008, 284.
14. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J 2003; 24: 1231-43.
15. Leape LL, Weissman JS, Schneider EC, et al. Adherence to Practice Guidelines: The Role of Specialty Society Guidelines. Am Heart J 2003; 145(1): 19-26.
16. Majumdar SR, McAlister FA, Furberg CtD. From Knowledge to Practice in Chronic Cardiovascular Disease: A Long and Winding Road. JACC 2004; 43(10): 1738-42.
17. Martin RM, Hemingway H, Gunnell D, et al. Population need for coronary revascularisation: are national targets for England credible? Heart 2002; 88: 627-33.
18. McGovern PG, Herlitz J, Pankow JS, et al. Comparison of medical care and one- and 12-month mortality of hospitalized patients with acute myocardial infarction in Minneapolis-St. Paul, Minnesota, United States of America and Goteborg, Sweden. Am J Cardiol 1997; 80: 557-62.
19. Natarajan MK, Gafni A, Yusuf S. Determining optimal population rates of cardiac catheterization: A phantom alternative? CMAJ 2005; 173(1).
20. Pell JP, Denvir MA. Angioplasty, bypass surgery or medical treatment: how should we decide? Heart 2002; 88: 451-2.
21. Ritchie JL, Wolk MJ, Hirshfeld JW, et al. Appropriate Clinical Care and Issues of "Self-Referral". JACC 2004; 44(8): 1740-6.
22. Saia F, Lemos PA, Degertekin M, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of in-stent restenosis in the real world: Preliminary results from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. JACC 2003; 41(Suppl II): 53A. Abstract 839FO-4.
23. Wayne HH. Do You Really Need Bypass Surgery? A Second Opinion (Hardcover-2006). http://www.heartprotect.com/mortality-stats.shtml

Поступила 06/04-2009

Факторы периоперационного сердечно-сосудистого риска и пути его снижения у больных ишемической болезнью сердца при чрескожных коронарных вмешательствах

К.А. Назарова[2], О.В. Хилькевич[2], Г.К. Киякбаев[1]*, Ж.Д. Кобалава[1], В.С.Моисеев[1]

[1]Российский университет дружбы народов, [2]ФГУ "Центральный Военный Клинический Госпиталь ФСБ России". Москва, Россия

Periinterventional cardiovascular risk and the methods for its reduction in coronary heart disease patients undergoing percutaneous coronary intervention

K.A. Nazarova[2], O.V. Khilkevich[2], G.K. Kiyakbaev[1]*, Zh.D. Kobalava[1], V.S. Moiseev[1]

[1]Russian University of People's Friendship, [2]Central Military Clinical Hospital, Russian Federal Security Service. Moscow, Russia

Такие перипроцедурные осложнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), как инфаркт миокарда (ИМ), феномен "no-reflow/slow flow" и инсульт оказывают неблагоприятное влияние на отдаленную выживаемость. Это определяет необходимость оптимизации стратификации риска и профилактики их развития. Существующие подходы прогнозирования периоперационных осложнений ориентированы в основном на оценку вероятности смертельного исхода и не учитывают модифицируемые факторы риска, что ограничивает их значение рамками оценки пользы/риска ЧКВ. Назначение статинов в периоперационном периоде снижает риск перипроцедурного ИМ у больных стабильной стенокардией и при остром коронарном синдроме. Полагают, что такой благоприятный эффект обусловлен наличием у препарата противовоспалительных, антиокислительных, антитромботических, NO- и иммуномодулирующих свойств. Сведения о кардиопротективной перипроцедурной эффективности β-адреноблокаторов при ЧКВ неоднозначны. Данные о способности этих препаратов повышать риск развития феномена "slow flow", спазма коронарных артерий, сердечной недостаточности и артериальной гипотонии делают необходимой оптимизацию пульс-урежающей составляющей фармакологического обеспечения процедуры ЧКВ. В качестве одного из перспективных подходов к решению этой проблемы может рассматриваться применение ивабрадина — препарата с доказанными антиишемическими и антиангинальными свойствами, не влияющего на сократительную способность миокарда и уровень артериального давления.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожные коронарные вмешательства, периоперационный риск, инфаркт миокарда, статины, бета-адреноблокаторы, ивабрадин.

Such periinterventional complications of percutaneous coronary intervention (PCI) as myocardial infarction (MI), "no-reflow/slow-flow" phenomenon, and stroke, affect long-term survival. Therefore, their risk should be effectively stratified and reduced. The existing approaches for predicting the risk of periinterventional complications are typically focussed on assessing the fatal outcome probability and do not consider modifiable risk factors, which restricts their use to evaluation of PCI benefits and risk only. Periinterventional statin therapy reduces the risk of periinterventional MI both in patients with stable angina and individuals with acute coronary syndrome. This beneficial action could be related to anti-inflammatory, antioxidant, antithrombotic, NO- and immunomodulating effects of statins. The evidence on cardioprotective effects of periinterventional beta-blocker therapy is contradictory for PCI patients. Existing data on the link between beta-blocker treatment and increased risk of "slow flow" phenomenon, coronary artery spasm, heart failure, and arterial hypotension point to the need for optimisation of the pulse-reducing component of pharmaceutical PCI support. One of the promising methods for solving this problem could be administration of ivabradine – a medication with confirmed anti-ischemic and

©Коллектив авторов, 2010
Тел.: 8-905-521-55-86
e-mail: gayratk@rambler.ru

[[2]Назарова К.А. — врач-кардиолог, [2]Хилькевич О.В. — врач-кардиолог, [1]Киякбаев Г.К. (*контактное лицо) — профессор кафедры факультетской терапии, [1]Кобалава Ж.Д. — зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, [1]Моисеев В.С. — зав. кафедрой факультетской терапии].

antianginal action, but no effects on myocardial contractility or blood pressure level.

Key words: Coronary heart disease, percutaneous coronary intervention, periinterventional risk, myocardial infarction, statins, beta-adrenoblockers, ivabradine.

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) широко применяются при лечении ишемической болезни сердца (ИБС) в связи со способностью улучшать рельеф стенокардии и увеличивать выживаемость больных при остром коронарном синдроме (ОКС) с подъемом сегмента ST (ОКСпST). В настоящее время в мире проводится > 2 млн процедур ежегодно [1].

По мере совершенствования технологии и медикаментозного обеспечения ЧКВ риск развития периоперационных осложнений уменьшается, однако до сих пор остается клинически значимым. Госпитальная смертность при процедурах колеблется от 0,4 % до 7 % в зависимости от условий (плановая или первичная при ОКСпST и др.), а частота развития перипроцедурного инфаркта миокарда (ИМ) по критериям, действовавшим до 2007г, 0,4-4,9 % [2-13]. По данным НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, основанным на анализе результатов ЧКВ у 2645 пациентов с ИБС за период 1998-2007 гг., перипроцедурная летальность составила — 0,95 %: ИМ (Q-ИМ и неQ-ИМ) — 0,8 %, экстренные операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) — 0,1 % [14].

Поэтому частота и механизмы развития осложнений ЧКВ, а также вопросы их прогнозирования и профилактики продолжают активно изучаться.

Частота и характер сердечно-сосудистых осложнений при ЧКВ

К основным сердечно-сосудистым осложнениям (ССО) ЧКВ относятся смерть, ИМ, инсульт (МИ), ишемия миокарда, потребовавшая проведения неотложного АКШ, почечная недостаточность (ПН), вызванная контрастным препаратом. Допол-нительные специфические осложнения включают внутрикоронарный тромбоз, осложнения в месте доступа: пульсирующая гематома, артериовенозная фистула, кровотечение и др., перфорацию коронарной артерии (КА), тампонаду и аритмии [15,16]. Ниже представлены данные об основных ССО ЧКВ.

Смерть. Общая летальность после ЧКВ составляет 0,4-1,9 %. Очевидно, что показатель госпитальной смертности при ЧКВ, выполненных при ОКСпST и кардиогенном шоке значительно выше и составляет 5-7 %. В большинстве случаев смерть пациентов при ЧКВ была напрямую связана с окклюзией КА, и чаще всего наступала в результате тяжелой недостаточности левого желудочка (ЛЖ) [15]. С использованием стентов частота периоперационных осложнений уменьшилась. По данным American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR), включившим 100 тыс. процедур ЧКВ (в 77 % использовались стенты), выполненных в период 1998-2000 гг., частота внутригоспитальных Q-ИМ, неотложных АКШ и смерти составила 0,4 %, 1,9 % и 1,4 %, соответственно [17]. Недавно опубликованный анализ результатов 588398 процедур ЧКВ, проведенных в период 2004-2007 гг., в рамках этого же регистра показал, что постпроцедурная летальность в среднем составила 1,17 % с колебаниями от 0,65 % в группе (гр.) элективного ЧКВ до 4,81 % в гр. пациентов с ОКСпST. У пожилых пациентов, женщин и больных сахарным диабетом (СД) отмечалась более высокая внутригоспитальная смертность, чем у более молодых пациентов, мужчин и не страдающих СД пациентов: 2,25 % vs 0,76 %, 1,63 % vs 1,04 % и 1,44 % vs 1,15 %, соответственно [18].

ИМ. Оценка динамики частоты развития перипроцедурного ИМ представляет определенную трудность, поскольку до введения в 2007г универсального определения ИМ не существовало однозначного представления об “ИМ как осложнения ЧКВ” [19].

Статистика, приведенная в рекомендациях ACC/AHA 2005г по ЧКВ, основана на действовавших к тому времени критериях ИМ, включающих длительный дискомфорт в груди или его эквивалент, появление изменений на ЭКГ в виде патологического зубца Q и повышение биомаркеров сыворотки крови [15].

ИМпST у пациентов, перенесших ангиопластику, развивается, как правило, из-за внезапного закрытия или потери крупной боковой ветви КА [20,21]. Наличие тромба при ангиографии также увеличивает риск развития ИМ – 8,2 % vs 5,2 % при отсутствии тромба [22]. Появление нового Q зубца после ЧКВ связано с худшим прогнозом [23,24]. По данным исследования BARI (**B**ypass **A**ngioplasty **R**evascularization **I**nvestigation 2 Diabetes), при появлении Q-зубца 5-летняя смертность возрастает в 4,8 раза: 18,1 % по сравнению с 5,4 % при отсутствии новых изменений на ЭКГ [23]. С началом использования стентов при ЧКВ частота Q-ИМ значительно снизилась [25].

Бессимптомное повреждение миокарда при плановых ЧКВ, проявляющееся изолированным повышением кардиоспецифических ферментов в плазме крови — сердечный тропонин Т (сТрТ) и/или фракция МВ креатинфосфокиназы (КФК) без клинических и ЭКГ признаков некроза миокарда, получившее название “малое повреждение миокарда”, встречается в ~ 3,8-48,8 % случаев [26-29]. При ОКСБпST частота любого повышения уровня Тр после элективного ЧКВ может достигать 48-56 % [30-32].

Развитие “микронекроза” миокарда, связанного с ЧКВ, было подтверждено рядом исследований с применением магнитно-резонансной томографии сердца, при которой было выявлено наличие участков субэпикардиального ИМ и их связь с повышением маркеров некроза [27,33]. В итоге, в согласительном экспертном документе по универсальному определению ИМ в 2007г появилось определение ЧКВ- ассоциированного ИМ (тип 4а), под которым понимают повреждения диагностированные сразу после или через 6-12 ч, а также через 18-24 ч после вмешательства, при условии, что уровень биомаркеров определялся и до вмешательства. ЧКВ-ассоциированный ИМ диагностируется при трехкратном увеличении от исходного уровня Тр и/или МВ-КФК [19].

О вероятности развития ИМ, согласно новому универсальному определению, при ЧКВ, можно судить по результатам недавно завершенных исследований NAPLES (**N**ovel **A**pproaches for **P**reventing or **L**imiting **E**vent**s**) II Trial [34] и ARMYDA-RECAPTURE (**A**torvastatin for **R**eduction of **My**ocardial **D**amage During **A**ngioplasty) Randomized Trial [29], в которых это осложнение являлось составляющей первичной конечной точки. Частота развития перипроцедурного ИМ в этих исследованиях, большую часть больных в которых составляли пациенты со стабильной стенокардией, колебалась от 3,7 %

до 15,8 % (по уровню МВ-КФК) и от 26,6 % до 39,1 % (по уровню Тр I).

По своей патофизиологии ЧКВ-ассоциированный ИМ отличается от спонтанного, в основе его лежит один или несколько из следующих механизмов: окклюзия боковой ветви КА, диссекция КА, нарушение коллатерального кровотока, эмболизация дистальных ветвей фрагментами атеросклеротической бляшки (АБ), феномен "no-reflow", тромбоз мелких артерий и артериол [35,27]. В этой связи возникает вопрос о самостоятельной прогностической значимости перипроцедурного повреждения миокарда при ЧКВ у больных ИБС.

Следует признать, что единого мнения о прогностической ценности повышения биомаркеров после ЧКВ не существует. В ряде исследований было показано, что даже незначительное увелечение уровня МВ-КФК в первые 24 ч после вмешательства является независимым фактором риска (ФР) развития ИМ, смерти и повторной реваскуляризации в течение 30-90 сут. после процедуры [2,36-39].

В других исследованиях связь перипроцедурного ИМ с повышением внутригоспитальной смертности [40-44] и снижением долгосрочной выживаемости [40-46] обретала достоверный характер только при 5- и 8-кратом повышении МВ-КФК. Увеличение смертности у пациентов с повышенным МВ-КФК наблюдалось главным образом в первые 4 мес.

Поскольку сТр являются более чувствительными маркерами некроза миокарда, предположили, что их повышение также может иметь более точное прогностическое значение в отношении развития неблагоприятных исходов ангиопластики и стентирования КА [30]. Однако, складывается впечатление, что постпроцедурное повышение уровня Тр не имеет той же долгосрочной прогностической значимости как повышение уровня МВ-КФК. В исследовании [47] сТр I > 0,45 нг/мл (> 3 раз) являлось независимым прогностическим фактором серьезных внутригоспитальных осложнений — отношение шансов (ОШ) — 2,1, включающих смерть, Q-ИМ или экстренное АКШ. Однако через 8 мес. после процедуры эта связь исчезала. Эти наблюдения позволили предположить, что измерение Тр после ЧКВ, вероятно, слишком чувствительны, чтобы предоставлять полезную прогностическую информацию для каждого конкретного пациента.

В 2008г в клинике Mayo (США) провели анализ динамики уровней Тп I у 5487 пациентов, перенесших плановую чрескожную коронарную ангиопластику и стентирование. Больных, которым вмешательство проводилось по экстренным показаниям в связи с развитием ИМ или клиникой нестабильной стенокардии (НС) в исследование не включали. Все пациенты были разделены на 3 гр.: (1) не имевшие повышенного уровня Тр ни до вмешательства, ни после, (2) пациенты, у которых наблюдалось повышение уровня сТрТ > 0,01 нг/мл после процедуры, (3) пациенты, у которых Тр как маркер некроза миокарда был повышен до проведения процедуры. Смертность в течение 30 сут. составила 0,1 % 0,6 % и 2,3 %, соответственно. В общем, у пациентов 2 гр. значительно чаще отмечалась внутрибольничная смерть (p<0,001), ИМ в первые сут. (p=0,001) и в ближайшие 30 сут. после операции (p=0,009), повторная коронарная реваскуляризация и необходимость экстренного АКШ (p=0,03). При многофакторном анализе с учетом показателей, составляющих шкалу риска клиники Mayo (Mayo Clinic Risk score), и препроцедурное и ЧКВ-связанное повышение уровня сТрТ оказались независимыми предикторами 30-суточной смертности: ОШ-9,66 (p=0002) и ОШ-4,71 (p=0,048), соответственно. Однако в ходе более длительного наблюдения (в среднем 28 мес.) связь со смертностью оставалась достоверной только при препроцедурном повышении сТрТ — ОШ-1,79 (p=0,001). Таким образом, любое повышение уровня сТрТ в периоперационном периоде может рассматриваться в качестве достоверного предиктора осложнений плановых ЧКВ в ближайшем послеоперационном периоде, тогда как долгосрочный прогноз связан только с уровнем сТрТ перед вмешательством [48].

Ограниченность имеющейся информации о клинико-прогностической значимости периоперационного повышения уровня биомаркеров некроза миокарда заключается еще и в том, что в большинстве исследований не проводилось различий между ЧКВ-связанным и спонтанным ИМ. В этой связи в рамках исследования ACUITY (**A**cute **C**atheterization and **U**rgent **I**ntervention **T**riage Strateg**y**) [49], проведенного с участием 7773 больных с ОКС без подъема ST (ОКСбпST), подвергнутых элективному ЧКВ, проанализирована 30-суточная и годичная смертность при ЧКВ-связанном (по универсальному определению) и спонтанном ИМ. Спонтанный ИМ диагностировали при любом повышении МВ-КФК через 24 ч после процедуры ЧКВ, и был зарегистрирован у 200 (2,6 %) больных, ЧКВ-связанный ИМ развился в 466 (6,0 %) случаях. При спонтанном и перипроцедурном ИМ 30-суточная и годичная смертность оказалась выше, чем у больных без повышения уровня МВ-КФК — 5,0 %, 3,2 % vs 0,8 %, соответственно, (p=0,0001) и 16,0 %, 6,0 % vs 2,6 %, соответственно, (p=0,0001). Смертность больных со спонтанным ИМ была достоверно выше, чем при ЧКВ-связанном повреждении миокарда (p=0,0001). В то же время, если при перипроцедурном повреждении появлялись новые зубцы Q на ЭКГ, то годичная смертность в таких случаях была даже несколько выше, чем при спонтанном Q-ИМ — 27,0 % vs 17,3 % (p=0,22). Однако в ходе многофакторного анализа после нормализации показателя смертности по исходным клинико-демографическим, ангиографическим и процедурным показателям, оказалось, что только спонтанный ИМ является независимым предиктором поздней смертности — ОШ-7,49 (p=0,0001). Тогда как ЧКВ-связанный ИМ таким свойством не обладал — ОШ-1,3 (p=0,22). Хотя по признанию самих авторов, с уверенностью ограничивать прогностическое значение перипроцедурного повреждения миокарда только 30-суточной перспективой было бы не правильно, т. к. выбранное в качестве критерия спонтанного ИМ время (24 ч после ЧКВ) повышения уровня МВ-КФК весьма условно и в эту гр. могли попасть пациенты с ЧКВ-связанным ИМ. Действительно, с одной стороны, существует вероятность отсроченного повреждения миокарда, связанного с процедурой, с другой, имеются доказательства сохранения повышенного уровня биомаркеров в течение 96 ч после ЧКВ [49].

С учетом полученных в этом исследовании результатов и имеющихся данных о том, что перипроцедурный мионекроз чаще развивается у пациентов с множественными ФР, включающими пожилой возраст, СД, артериальную гипертонию (АГ), у больных с ОКС, мультисосудистым поражением и тромбозом КА, а также подвергнутых вмешательству на нескольких сосудах [28,48,50,51].

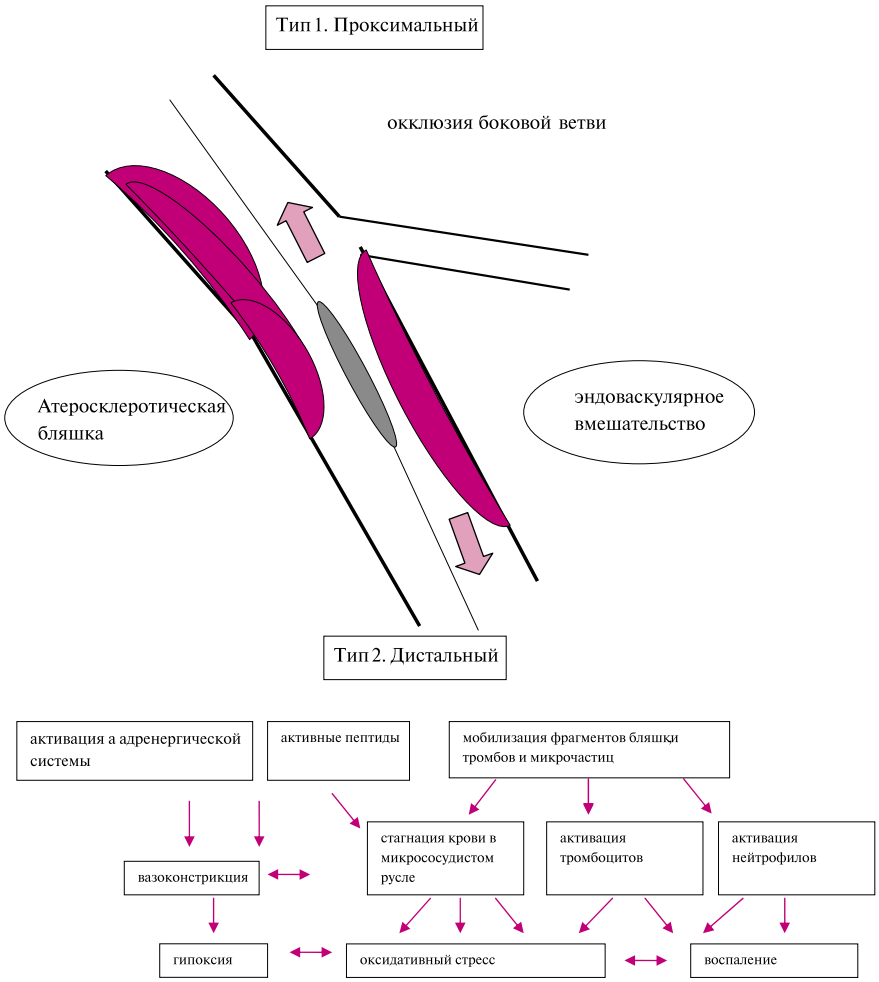


Рис. 1 Два типа ишемического повреждения миокарда при катеторном вмешательстве: Тип 1. Первичная обструкция эпикардиальных артерий. Тип 2. Первичная обструкция микрососудистого русла миокарда [98,99].

Умеренное повышение биомаркеров после ЧКВ (без формирования новых зубцов Q на ЭКГ) скорее следует рассматривать как маркер актуальной тяжести состояния пациента, а не как предиктор долгосрочного неблагоприятного прогноза. Соответственно, мероприятия по профилактике ЧКВ-ассоциированного повреждения миокарда должны базироваться не только на совершенствовании технологических подходов, но и учитывать многообразие факторов, увеличивающих вероятность развития периппроцедурного некроза миокарда и ухудшения долгосрочного прогноза.

Экстренное АКШ. Необходимость проведения экстренной операции АКШ так же является потенциальным осложнением ЧКВ. КШ выполняется как спасительная процедура реваскуляризации для лечения острой ишемии или ИМ, наступивших вследствие спровоцированной ЧКВ острой окклюзии. В эпоху баллонной ангиопластики частота проведения экстренного КШ составляла 3,7 %, с началом коронарного стентирования частота операций шунтирования составила 0,4 % [15].

Инсульт как осложнение ЧКВ наблюдается в 0,07-0,4 % случаев [52,53]. В большинстве случаев он развивается при прохождении катетера через дугу аорты в КА и разрушении АБ, которое происходит при > 50 % ЧКВ [54]. Независимыми предикторами МИ являются использование тромболитической терапии (ТЛТ) или гепарина перед ЧКВ, экстренность вмешательства, незапланированное использование внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК), больший объем рентгеноконтрастного вещества, АГ, СД или МИ в анамнезе. Пациенты с цереброваскулярными событиями имеют значительно больший риск внутригоспитальной смертности (25 % vs 1,5 %), острой ПН (15 % vs 1,6 %), в т.ч. требующей проведения диализа (4,4 % vs 0,3 %).

Острое повреждение почек. Общепризнанной причиной острого почечного повреждения при ЧКВ является внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ [55-59]. Развитие контраст-индуцированной нефропатии зависит от многих обстоятельств, включающих объем и осмолярные свойства вводимого контрастного вещества, исходный уровень объема циркулирующей крови (ОЦК), состояния почек и др. Об истинной распространенности острого почечного повреждения судить сложно, т. к. наличие хронической болезни почек (ХБП) и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), как правило, являлось критерием исключения из проспективных, рандомизированных исследований эффективности ЧКВ. Тогда, как известно, что именно у больных ХБП и СД риск развития контраст-индуцированной нефропатии может достигать 50 % [60,61].

В исследовании [61] изучалась частота развития контраст-индуцированной нефропатии у 432 больных ИБС с ХПБ, которым проводилось ЧКВ с имплантацией ≥ 1 стента с лекарственным покрытием. Показано, что

вероятность развития острого повреждения почек зависела от исходной степени снижения СКФ и была наиболее высокой (17,2 %) у больных с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2. Частота контраст-индуцированной нефропатии при средней степени снижения СКФ (30-60 мл/мин/1,73 м^2) также оказалась существенно более высокой, чем при СКФ > 60 мл/мин/1,73 м^2 — 6,8 vs 0,7 % (p<0,001). Авторами было установлено, что исходно сниженная СКФ является предиктором более высокой частоты рестенозов, повторных реваскуляризаций, нефатального ИМ и смерти при длительном наблюдении (3 года).

Желудочковые аритмии. При выполнении ЧКВ существует вероятность развития желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ). ФЖ во время ЧКВ наблюдалась в 0,8 % случаев, как правило, возникала в момент интракоронарного введения контрастного вещества и успешно устранялась электрической дефибрилляцией [62]. При первичном ЧКВ в исследовании PAMI (**P**rimary **A**ngioplasty in **MI**) [63] желудочковые аритмии отмечались в 4,3 % случаев. Факторами, независимо связанными с повышенным риском развития ФЖ и ЖТ, являлись курение, отсутствие или недостаточный эффект β-адреноблокаторов (β-АБ), короткий отрезок времени от появления симптомов до прибытия в отделение неотложной терапии, первоначальный кровоток TIMI 0 (**T**hrombolysis **I**n **M**yocardial **I**nfarction), инфаркт-связанная правая КА. У пациентов с ЖТ или ФЖ чаще наблюдались осложнения при сердечно-легочной реанимации и интубации, но частота серьезных сердечных событий во время госпитализации и спустя год не отличалась от таковой в гр. больных без желудочковых аритмий.

Стратификация риска ССО при ЧКВ

Предикторы осложнений ЧКВ делятся на анатомические и клинические. Анатомические предикторы, такие как морфология поражения КА и тяжесть стеноза тщательно изучены ангиохирургами и обобщены в классификаци SCAI (**S**ociety for **C**oronary **A**ngiography and **I**nterventions) [64], в которой в зависимости от тяжести поражения артерий все стенозы разделены на 4 типа в соответствии с прогностическим успехом вмешательства.

Клинические неблагоприятные факторы могут повышать частоту осложнений коронарной ангиопластики независимо от анатомии стенозирующего поражения. В рамках ряда крупных регистров при разработке прогностических моделей изучалось влияние на исходы ЧКВ большого количества демографических, клинических, ангиографических и процедурных факторов. При создании шкалы EuroSCORE было изучено влияние на смертность 68 предоперационных и 29 интраоперционных факторов. Анализ данных 19030 ЧКВ выявил следующие факторы, повышающие смертность при кардиохирургических вмешательствах: возраст, женский пол, высокий уровень сывороточного креатинина, поражения экстракардиальных артерий, хронические заболевания легких, серьезные неврологические нарушения, предшествовавшие кардиохирургические вмешательства, перенесенный ИМ, дисфункция ЛЖ, хроническая застойная сердечная недостаточность (ХСН), легочная гипертензия, активный эндокардит, НС, неотложная операция, критическое состояние больного перед операцией, постинфарктный разрыв межжелудочковой перегородки, операция на грудном отделе аорты [65,66].

К настоящему времени разработано несколько моделей риска смерти при ЧКВ. Многие из них устарели и не учитывают современный уровень проблемы [67-75], другие разработаны на специально отобранных гр. больных и не могут быть использованы в широкой практике [69-71,73,76-78]. Некоторые модели не учитывали ангиографические особенности, которые связаны с процедурным риском [72,21,79-82].

В связи с этим, используя самую большую на настоящий момент базу результатов ЧКВ (588398 процедур), проведенных в период 2004-2007 гг., из Национального сердечно-сосудистого регистра (National Cardiovascular Data Registry), разработали расширенную (ACC/NCDR Full Model) и упрощенную (NCDR CathPCI Risk Score) модели прогнозирования 30-суточной смертности как для элективного, так и для первичного ЧКВ [83]. Расширенная модель после однофакторного анализа и многофакторной логистической регрессии включила 21 клинико-демографический, ангиографический и процедурный показатель. Среди клинических показателей наиболее значимой прогностической точностью выделялись кардиогенный шок, СКФ и возраст пациента. Прогностическая значимость ангиографических показателей оказалась меньшей. Ангиографическим показателем, который наиболее часто ассоциировался с внутригоспитальной смертностью, была локализация поражения (ствол левой КА и проксимальный отдел правой межжелудочковой КА).

В связи с неудобством применения расширенной модели, требующей наличия компьютера, в повседневной практике, а также с необходимостью предварительного ангиографического исследования, уменьшающей ее значимость как предпроцедурного прогностического аппарата, авторами проекта разработан упрощенный алгоритм, основанный на 8 доступных для оценки у постели больного показателях (таблица 1).

Особую ценность обе модели представляют, главным образом, потому, что их прогностическая точность валидирована на очень представительной гр. экзамена (406623 процедуры ЧКВ), что выгодно отличает их от других моделей. Примечательно, что исключение из упрощенной шкалы ангиографических показателей и фракции выброса (ФВ) привели лишь к незначительному уменьшению общей точности модели. Этот вывод согласуется с данными других исследований [84] и имеет важное клиническое значение, поскольку он позволяет врачам и пациентам получить разумную оценку процедурного риска до ангиографии.

Женский пол, который долгое время рассматривался как ФР, в этом исследовании оказался связан со смертностью в незначительной степени после поправок на многочисленные потенциально влияющие факторы, например, индекс массы тела (ИМТ), СКФ и др., что отражает тенденции в современной популяции [85,86].

Вместе с тем, при всей значимости прогнозирования периппроцедурной и 30-суточной смертности как инструмента оценки, прежде всего, соотношения пользы и риска ЧКВ, за рамками ACC/NCDR и всех других шкал риска остается моделирование таких исходов, как ИМ, ПН, геморрагические осложнения, рестеноз, тромбоз стента, рецидив ангинозных болей и МИ, повышающих риск как госпитальной, так и поздней смертности. Создание моделей прогнозирования этих исходов с учетом модифицируемых ФР, таких как тахикардия, АГ, высокий уровень

Таблица 1

Шкала оценки риска смертельного исхода при ЧКВ согласно NCDR CathPCI

	Категории шкалы				Баллы	Риск смерти
возраст	<60	>60,<70	>70,<80	> 80	0	0,0 %
	0	4	8	14	5	0,1 %
Кардиогенный шок	Нет 0	Да 25			10	0,1 %
					15	0,2 %
Предшествующая ХСН	Нет 0	Да 5			20	0,3 %
					25	0,6 %
Поражение периферических артерий	Нет 0	Да 5			30	1,1 %
					35	2,0 %
Хронические заболевания легких	Нет 0	Да 4			40	3,6 %
					45	6,3 %
СКФ	< 30	30-60	60-90	>90	50	10,9 %
	18	10	6	0	55	18,3 %
IV ФК НК по NYHA	Нет 0	Да 4			60	29,0 %
					65	42,7 %
ОКСпST	Плановая	Ургентная	Экстренная	По жизненным	70	57,6 %
		15	20	показаниям	75	71,2 %
	12			38		
ОКСБПST	Плановая	Ургентная	Экстренная	По жизненным	80	81 %
	0	8	20	показаниям	85	89,2 %
				42	90	93,8 %
					95	96,5 %
					100	98,%

Примечание: ФК НК — функциональный класс нарушения кровообращения по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA).

показателей воспаления и окислительного стресса (ОС), могло бы содействовать дальнейшему продвижению института доказательной медицины и пациент-ориентированному оказанию медицинской помощи [87,88]. Перспективность такого подхода подтверждают результаты исследования [89], в котором при наблюдении за 1022 пациентами, перенесшими хирургическую реваскуляризацию в период 1998-2002 гг., установлено, что уровни частоты сердечных сокращений (ЧСС) и пульсового давления являются надежными и независимыми от других ФР предикторами таких послеоперационных осложнений, как Q-ИМ, МИ и смерть.

Некоторые аспекты профилактики основных ССО ЧКВ

Профилактика перипроцедурного ИМ (ПИМ), как наиболее частого осложнения ЧКВ, должна быть направлена на модификацию ФР и учитывать особенности патогенеза его развития. Эти факторы могут быть связаны с состоянием пациента, особенностями поражения сосудистого русла и с самой процедурой ЧКВ [27]. К пациент-связанным ФР развития ПИМ относят многососудистое поражение коронарного русла, пожилой возраст больного, наличие ХБП, анемии, НС, препроцедурное повышение уровня биомаркеров некроза миокарда [90,91] и показателей воспаления. Многососудистое поражение ассоциируется с увеличением риска развития ПИМ в 1,3-1,8 раза [27], анемии в 1,35 раз [92], НС 1,5 раза [27], частотой неQ-ПИМ у больных с ХБП в 1,38 раза выше — 19,0 vs 13,8 % (p=0,02), чем у больных без заболеваний почек [93].

Препроцедурное повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) в крови в настоящее время рассматривается в качестве значимого ФР развития ПИМ. В исследовании [94] было показано, что 30-суточная частота развития ИМ после ЧКВ у больных с препроцедурным уровнем СРБ в пределах нижнего квартиля распределения (<0,16 мг/дл), была существенно меньшей по сравнению с пациентами с более высоким уровнем этого параметра — 3,9 % vs 10,1-11,2 %. Повышение уровня высокочувствительного СРБ перед ЧКВ у больных со стабильной стенокардией было связано с увеличением риска ПИМ в 2,27 раза [95]. В исследовании GENERATION study (the **G**lobal **E**valuation of **N**ew **E**vents and **R**estenosis **A**fter Stent Implanta**tion** Study) установлена прямая корреляционная связь между препроцедурным уровнем СРБ и активностью МВ-КФК после вмешательства [96].

Имеются данные о том, что у больных с лейкоцитозом (> 9,5 • 10^6/л) перед ЧКВ относительный риск развития ПИМ достигает 35 % [97].

Риск развития ПИМ, связанный с особенностями поражения сосудистого русла, зависит от размеров и стабильности АБ или тромба, распространенности атеросклеротического процесса и ряда других факторов.

Перипроцедурные ФР развития ПИМ связаны с двумя его патогенетическими типами (рисунок 1). При проксимальном (эпикардальном) типе (тип 1) ПИМ чаще развивается вследствие окклюзии боковой ветви КА или диссекции КА, а при дистальном (тип 2) — в результате нарушения перфузии миокарда, обусловленной структурной и/или функциональной микроваскулярной обструкцией. В структуре ПИМ второй тип встречается значительно чаще — 50-75 % случаев [98,99].

Окклюзия боковой ветви КА повышает относительный риск ПИМ в 1,7-7,9 раза, а диссекция — в 1,2-8,0 раз [27].

Развитие дистального ПИМ связано с эмболизацией дистального русла частицами АБ, тромботическими массами или воздухом, спазмом КА, длительной гипотонией. Дистальная эмболизация в свою очередь может привести к развитию феномена “no-reflow” — микрососудистой

дисфункции с признаками ишемии миокарда и уменьшением антеградного ковотока при отсутствии стеноза КА или окклюзии дистального сегмента. Дистальная эмболизация повышает относительный риск ПИМ в 4,4-6,0 раз, развитие феномена “no-reflow” — в 4,5-5,8 раза [27].

К факторам, повышающим риск развития ПИМ типа 2, относят вмешательства на нескольких сосудах, агрессивность вмешательства (атерэктомия, стентирование, баллонная ангиопластика), увеличение количества устанавливаемых стентов, давления в баллоне, размеров баллона или стента, объема контрастного вещества [100-103].

В развитии микроваскулярной дисфункции и тромбоза, феномена “no-reflow/ slow flow” помимо дистальной эмболизации участвуют механизмы, связанные с высвобождением биологически активных субстанций, приводящим к активации тромбоцитов, увеличению прокоагулянтного потенциала, нарушению эндотелиальной функции, а также с нейрогуморальной активацией, повышением уровня ОС и воспаления в ответ на деструкцию АБ и повреждение эндотелия при ЧКВ [27].

Многообразие механизмов развития ПИМ и других перипроцедурных осложнений ЧКВ определяет необходимость в комплексном подходе к их профилактике. Разработанные к настоящему времени профилактические мероприятия можно условно разделить на два вида — технологические и фармакологические.

К первым можно отнести внедрение в практику прямого стентирования (без предварительной баллонной ангиопластики), позволяющего уменьшить вероятность повреждения АБ с последующей микроэмболией дистального русла, а также дополнительную травматизацию стенки КА в виде надрывов интимы и медии. Однако в ходе рандомизированных исследований получить убедительные данные о возможности такого подхода снижать риск ПИМ пока не удалось [27]. Дополнение прямого стентирования дистальными устройствами, “улавливающими” эмболы, позволило уменьшить частоту развития феномена “no-reflow/ slow flow” и ПИМ, но их широкое использование ограничено сложностью применения при крупных АБ и больших размерах тромба [104-106].

Фармакологические подходы в профилактике перипроцедурных осложнений

Применение антиагрегантов и антикоагулянтов при ЧКВ рассматривается в качестве стратегического подхода в профилактике как ранних, так и поздних осложнений [107]. Вместе с тем, несмотря на использование двух- и трехкомпонентных схем назначения антиагрегантов, частота перипроцедурного повышения уровня маркеров повреждения миокарда остается высокой [108,29], что определяет необходимость в совершенствовании фармакологических подходов.

Назначение статинов в периоперационном периоде в настоящее время рассматривается в качестве перспективной стратегии профилактики ПИМ. В ряде исследований доказана их способность снижать риск этого осложнения в среднем на 40 % у больных стабильной стенокардией и с ОКС как в режиме среднедозовой подготовки в течение 5-7 сут., так и при полнодозовой нагрузке в день проведения процедуры [109-111, 29]. Предполагается, что такой благоприятный эффект статинов обусловлен наличием у них не связанных с гиполипидемическим действием противовоспалительных, антитромботических, NO- и иммуномодулирующих свойств [112,113]. В единичных исследованиях это предположение нашло частичное подтверждение в виде достоверного снижения уровня СРБ и молекул адгезии у больных при назначении высокой дозы статина перед процедурой ЧКВ, а также более высокой его профилактической эффективности при исходно повышенной концентрации СРБ [110-112].

Важной с теоретической и практической точек зрения является оценка возможности статинов предупреждать развитие других перипроцедурных осложнений ЧКВ, в т.ч. ПН.

β-АБ — препараты с доказанной эффективностью в лечении и вторичной профилактике при стабильной стенокардии, ОКС, ХСН и после перенесенного ИМ. Кардиопротективные свойства β-АБ связаны со способностью снижать потребление миокардом кислорода за счет уменьшения ЧСС, увеличения продолжительности диастолы и снижения сократимости миокарда, перераспределять коронарный кровоток к субэндокарду, повышать порог развития ФЖ, снижать уровень ОС и укреплять АБ [113,114]. Однако, несмотря на, казалось бы, очевидные показания к назначению их при ЧКВ с целью профилактики перипроцедурного повреждения миокарда и аритмий, результаты исследований эффективности такого подхода оказались неоднозначными.

В исследовании [115] было показано, что назначение β-АБ per os перед ЧКВ приводило к снижению частоты случаев умеренного — не выше 3-кратного превышения верхней границы нормы (ВГН) постпроцедурного повышения уровня МВ-КФК на 45 %, загрудинных болей на 45 %, изменения сегмента ST постпроцедурной ЭКГ на 40 %, но не предотвращало диагностически значимого (> 3 ВГН) повышения содержания в плазме МВ-КФК. На фоне приема β-АБ чаще регистрировали развитие феномена “slow flow”, спазма КА и СН, что объяснялось закономерным усилением α-адренергических влияний.

Обобщение данных регистра Кливлендской клиники подтвердило отсутствие влияния профилактически назначаемых внутрь β-АБ на вероятность развития ПИМ, но представило убедительное свидетельство способности такого подхода улучшать долгосрочную выживаемость пациентов, повергнутых ЧКВ [116,117].

Долгосрочные кардиопротективные эффекты препаратов этой гр. во многом связаны с их способностью снижать ЧСС. Тахикардия является не только маркером тяжести заболевания, но и важным модифицируемым ФР ССО. По данным исследования BEAUTIFUL (Morbidity-mortality Evaluation of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction), в контрольной гр. пациентов с доказанной стабильной ИБС, исходная ЧСС ≥70 уд/мин с коррекцией на другие ФР была связана с увеличением на 34 % относительного риска сердечно-сосудистой смерти (p=0,0041), на 54 % — риска развития или обострения СН (p<0,0001), на 46 % — риска ИМ (p=0,0066) и на 38 % — частоты реваскуляризаций миокарда (p=0,037). Было установлено, что увеличение ЧСС на каждые 5 уд/мин приводило к увеличению риска сердечно-сосудистой смерти на 8 % (p=0,0005), госпитализации в связи с СН — на 16 % (p<0,0001), ИМ — на 7 % (p=0,052) и процедур реваскуляризации миокарда — на 8 % (p=0,034) [118]. При метаанализе 25 контролируемых, рандоминизированных исследований пульс-урежающих препаратов у пациентов,

перенесших ИМ (в 21 исследовании назначались β-АБ и в 4 — блокаторы кальциевых каналов), было показано, что снижение ЧСС покоя на 10 уд/мин снижает относительный риск сердечно-сосудистой смертности на 30 % [119].

Отсутствие параллелизма между краткосрочными и долгосрочными эффектами β-АБ при ЧКВ, вероятно, связано с тем, что во время процедуры реваскуляризации активность и напряженность нейрогуморальных систем существенно выше, чем в отдаленном постпроцедурном периоде. В таких условиях любое вмешательство в регуляторные механизмы может иметь избыточные и, зачастую, непредсказуемые последствия. В случае применения β-АБ, помимо потенцирования вазоспазма, склонность к которому при внутрикоронарном вмешательстве повышена [120-123], и более высокой вероятности проявления их отрицательного инотропного действия, возрастает угроза развития артериальной гипотонии.

Косвенным подтверждением такого объяснения могут служить результаты исследования POISE (**P**eri**O**perative **I**schemia **S**tudy **E**valuation), в котором изучалась периоперационная эффективность метопролола при внесердечных оперативных вмешательствах. Назначение метопролола сукцинат в дозе 100 мг за 2-4 ч до внесердечного оперативнного вмешательства и в дозе 100-200 мг/сут. в постоперационном периоде больным ИБС или с высоким ССР в данном исследовании приводило в сравнении с плацебо к достоверному снижению частоты ИМ, фибрилляции предсердий (ФП) и потребности в неотложных ЧКВ. Однако при этом достоверно возрастала смертность от всех причин, частота МИ, выраженной гипотонии и брадикардии. Увеличение частоты МИ было объяснено авторами ростом случаев гипотонии [124,125].

О важности избыточного снижения АД у больных ИБС свидетельствует также post-hoc анализ результатов исследований INVEST (**In**ternational **Ve**rapamil **S**R/**T**randolapril study) [136] и TpT (**T**reating to **N**ew **T**argets) [126], в которых продемонстрирована J-образная зависимость заболеваемости и смертности от величины АД. При этом в исследовании INVEST нодир АД составил 112/72 мм рт.ст., а в исследовании TpT — 140,6/79,8 мм рт. ст.

Одним из возможных путей оптимизации контроля ЧСС и предупреждения периоперационных осложнений, в т.ч. развитие гипотонии, при сосудистых хирургических вмешательствах может быть комбинация β-АБ с ивабрадином (Кораксан®, Лаборатории Сервье, Франция) — селективным блокатором I_f-каналов синусового узла, препаратом с доказанными антиишемическими и антиангинальными свойствами, не влияющим на сократительную способность миокарда и уровень АД [127-131]. В исследовании BEAUTIFUL [118] в подгруппе больных с исходной ЧСС≥70 уд/мин добавление к традиционной терапии ИБС при сниженной функции ЛЖ (у 84 % больных применялись β-АБ) ивабрадина сопровождалось дополнительным снижением ЧСС в среднем на 6,9 уд/мин, что привело к статистически значимому снижению частоты госпитализаций по поводу острого ИМ как фатального, так и нефатального — отношение риска 0,64 при 95 % ДИ 0,49-0,84 (p=0,001), а также к снижению частоты выполнения реваскуляризации миокарда — отношение риска 0,70 при 95 % ДИ 0,52-0,93 (p=0,016). Анализ эффективности ивабрадина в подгруппе пациентов со стенокардией продемонстрировал снижение частоты достижения первичной конечной точки — сердечно-сосудистая смертность или госпитализация по поводу ИМ или СН на 24 % (отношение риска 0,76 при 95 % ДИ 0,58 -1,00) [132]. Экспериментальные исследования доказали способность ивабрадина уменьшать уровень ОС, улучшать эндотелиальную функцию и предупреждать прогрессию атеросклероза у мышей с дефицитом Апо-Е [133].

О перспективности такого подхода свидетельствуют результаты исследования [134], в котором продемонстрировано достоверное снижение частоты эпизодов ишемии миокарда и ИМ на фоне терапии метопрололом или ивабрадином (при непереносимости β-АБ) после операции каротидной эндартерэктомии в сравнении с гр. пациентов, не получавших пульс-урежающие препараты. В исследовании было показано, что в реальной клинической практике достижение целевого уровня ЧСС у больных, госпитализированных по поводу ОКС, с помощью титрования дозы метопролола ограничено в основном развитием артериальной гипотонии (19,2 % случаев) и оказалось возможным только в 69,2 % случаев. Добавление же к фиксированной дозе β-АБ ивабрадина позволило безопасно увеличить этот показатель до 91,7 % [135].

Заключение

Несмотря на достижения в области совершенствования технологических и фармакологических подходов к периоперационному обеспечению ЧКВ, частота интра- и постоперационных основных ССО остается клинически значимо высокой.

Такие перипроцедурные осложнения ЧКВ, как ИМ, феномен “no-reflow/ slow flow” и МИ оказывают неблагоприятное влияние на отдаленную выживаемость, что определяет необходимость оптимизации стратификации риска и профилактики их развития. Существующие же подходы прогнозирования периоперационных осложнений ориентированы в основном на оценку вероятности смертельного исхода и не учитывают модифицируемые ФР, что ограничивает их значение рамками оценки пользы/риска ЧКВ.

Назначение аторвастатина в периоперационном периоде снижает риск ПИМ как у больных стабильной стенокардией, так и при ОКС. Предполагается, что такой благоприятный эффект обусловлен наличием у препарата противовоспалительных, антиокислительных, антитромботических, NO- и иммуномодулирующих свойств.

Сведения о кардиопротективной перипроцедурной эффективности β-АБ при ЧКВ неоднозначны. Имеющиеся данные о способности этих препаратов повышать риск развития феномена “slow flow”, спазма КА, СН и артериальной гипотонии определяют необходимость в оптимизации пульс-урежающей составляющей фармакологического обеспечения процедуры ЧКВ. В качестве одного из перспективных подходов к решению этой проблемы может рассматриваться применение ивабрадина — препарата с доказанными антиишемическими и антиангинальными свойствами, не влияющего на сократительную способность миокарда и уровень АД.

Литература

1. Kornowski R, Lansky AJ, Mintz GS, et al. Comparison of men versus women in cross-sectional area luminal narrowing, quantity of plaque, presence of calcium in plaque, and lumen location in coronary arteries by intravascular ultrasound in patients with stable angina pectoris. Am J Cardiol 1997; 79(12): 1601-5.
2. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. JACC 1998; 31: 241-51.
3. Garbaz E, Lung B, Lefevre G, et al. Frequency and prognostic value of cardiac troponin I elevation after coronary stenting. Am J Cardiol 1999; 84: 515-8.
4. Taddei CF, Weintraub WS, Douglas JS Jr, et al. Influence of age on outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol 1999; 84(3): 245-51.
5. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The Effect of Bisoprolol on Perioperative Mortality and Myocardial Infarction in High-Risk Patients Undergoing Vascular Surgery. NEJM 1999; 341: 1789-94.
6. Reich DL, Bodian CA, Krol M, et al. Intraoperative Hemodynamic Predictors of Mortality, Stroke, and Myocardial Infarction After Coronary Artery Bypass Surgery Anesth Analg 1999; 89: 811-3.
7. Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. JACC 1999; 34: 1512-21.
8. DeFily DV, Nishikawa Y, Chilian WM. Endothelin antagonists block alpha1-adrenergic constriction of coronary arterioles. Am J Physiol 1999; 276: H1028-34.
9. Saino A, Pomidossi G, Perondi R, et al. Modulation of sympathetic coronary vasoconstriction by cardiac renin-angiotensin system in human coronary heart disease. Circulation 2000; 101: 2277-83.
10. Sharma SK, MD; Kini A, MD, MRCP; Marmur JD, MD; Fuster V, PhD. Cardioprotective Effect of Prior -Blocker Therapy in Reducing Creatine Kinase-MB Elevation After Coronary Intervention. Circulation 2000; 102(2): 147-8.
11. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. Circulation 2001; 104: 992-7.
12. Ellis SG, MD; Brener SJ, MD; Lincoff AM, MD; et al. -Blockers Before Percutaneous Coronary Intervention Do Not Attenuate Postprocedural Creatine Kinase Isoenzyme Rise. Circulation 2001; 104: 2685.
13. Чазов Е.И. Ишемическая болезнь сердца и возможности повышения эффективности ее лечения. Клинические исследования лекарственных средств в России 2001; 1: 2-4.
14. Алекян Б.Г., Закарян Н.В., Стаферов А.В., Фозилов Х.Г. Анализ ранних госпитальных осложнений у больных ишемической болезнью сердца после коронарной ангиопластики. Материалы XIV Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Москва 2008, с.45.
15. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention-Summary Article A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention) Circulation 2006; 113: 156-75.
16. ACCF/AHA/SCAI 2007 Update of the Clinical Competence Statement on Cardiac Interventional Procedures A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training (Writing Committee to Update the 1998 Clinical Competence Statement on Recommendations for the Assessment and Maintenance of Proficiency in Coronary Interventional Procedures). JACC 2007; 50: 82-108.
17. Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, et al. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). JACC 2002; 39: 1096.
18. Peterson ED, Dai D, DeLong ER, et al. Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry. JACC 2010; 55: doi:10.1016/j.jacc.2010.02.005
19. Thygesen K, Alpert JS, White HD, and on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force Universal Definition of Myocardial Infarction. JACC 2007; 50(22): 2173-95.
20. Weintraub WS, Mahoney EM, Ghazzal ZM, et al. Trends in outcome and costs of coronary intervention in the 1990s. Am J Cardiol 2001; 88: 497-503.
21. Holmes DR Jr, Holubkov R, Vliestra RE, et al. Comparison of complications during percutaneous transluminal coronary angioplasty from 1977 to 1981 and from 1985 to 1986: The NHLBI PTCA registry. JACC 1988; 12: 1149-55.
22. Singh M, Reeder GS, Ohman EM et al. Does the presence of thrombus seen on a coronary angiogram affect the outcome after percutaneous coronary angioplasty? An angiographic trials pool data experience. JACC 2001; 38: 624-30.
23. Yokoyama Y, Chaitman BR, Hardison RM, et al. Association between new electrocardiographic abnormalities after coronary revascularization and five-year cardiac mortality in BARI randomized and registry patients. Am J Cardiol 2000; 86: 819-24.
24. Stone GW, Mehran R, Dangas G, et al. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7147 patients. Circulation 2001; 104: 642-7.
25. Williams DO, Holubkov R, Yeh W, et al. Percutaneous coronary intervention in the current era compared with 1985-1986: the National Heart, Lung, and Blood Institute Registries. Circulation 2000; 102: 2945-51.
26. Авакян-Зарандия Э.И., Сулимов В.А. Малые повреждения миокарда при плановом стентировании коронарных артерий сердца. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2008; 1: 66-8.
27. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. Eur Heart J 2005; 26: 2493-519.
28. Pasceri V, Patti G, Nusca A, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. Circulation 2004; 110: 674-8.
29. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial. JACC 2009; 54: 558-65.
30. Cantor WJ, Newby LK, Christenson RH, et al; SYMPHONY and 2nd SYMPHONY Cardiac Markers Substudy Investigators. Prognostic significance of elevated troponin I after percutaneous coronary intervention. JACC 2002; 39: 1738-44.
31. Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. JACC 2007; 49: 1272-8.
32. Briguori C, Colombo A, Airoldi F, et al. Statin administration before percutaneous coronary intervention: impact on periprocedural myocardial infarction. Eur Heart J 2004; 25: 1822-8.
33. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. JAMA 2004; 292: 1307-16.

34. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. JACC 2009; 54: 2157-63.
35. Akkerhuis KM, Alexander JH, Tardiff BE, et al. Minor myocardial damage and prognosis: are spontaneous and percutaneous coronary intervention-related events different? Circulation 2002; 105: 554-6.
36. Blankenship JC, Haldis T, Feit F, et al. Angiographic adverse events, creatine kinase-MB elevation, and ischemic end points complicating percutaneous coronary intervention (a REPLACE-2 substudy). Am J Cardiol 2006; 97: 1591-6.
37. Cavallini C, Savonitto S, Violini R, et al. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. Eur Heart J 2005; 26: 1494-8.
38. Saucedo JF, Mehran R, Dangas G, et al. Long-term clinical events following creatine kinase--myocardial band isoenzyme elevation after successful coronary stenting. JACC 2000; 35: 1134-41.
39. Ioannidis JP, Karvouni E, Katritsis DG. Mortality risk conferred by small elevations of creatine kinase-MB isoenzyme after percutaneous coronary intervention. JACC 2003; 42: 1406-11.
40. Ellis SG, Chew D, Chan A, et al. Death following creatine kinase-MB elevation after coronary intervention: identification of an early risk period: importance of creatine kinase-MB level, completeness of revascularization, ventricular function, and probable benefit of statin therapy. Circulation 2002; 106: 1205-10.
41. Kini A, Marmur JD, Kini S, et al. Creatine kinase-MB elevation after coronary intervention correlates with diffuse atherosclerosis, and lowto-medium level elevation has a benign clinical course: implications for early discharge after coronary intervention. JACC 1999; 34: 663-71.
42. Saucedo JF, Mehran R, Dangas G, et al. Long-term clinical events following creatine kinase-myocardial band isoenzyme elevation after successful coronary stenting. JACC 2000; 35: 1134-41.
43. Stone GW, Mehran R, Dangas G, et al. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7147 patients. Circulation 2001; 104:642-7.
44. Saucedo JF, Mehran R, Dangas G, et al. Long-term clinical events following creatine kinase-myocardial band isoenzyme elevation after successful coronary stenting. JACC 2000; 35: 1134-41.
45. Kong TQ, Davidson CJ, Meyers SN, et al. Prognostic implication of creatine kinase elevation following elective coronary artery interventions. JAMA 1997; 277: 461-6.
46. Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, et al. Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions. Circulation 1996; 94: 1528-36.
47. Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, et al. Prognostic value of cardiac troponin-I levels following catheter-based coronary interventions. Am J Cardiol 2000; 85: 1077.
48. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, et al. Significance of Periprocedural Myonecrosis on Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: An Analysis of Preintervention and Postintervention Troponin T Levels in 5487 Patients. Circ Cardiovasc Interv 2008; 1(1): 10-9.
49. Prasad A, Gersh BJ, Bertrand ME, et al. Prognostic Significance of Periprocedural Versus Spontaneously Occurring Myocardial Infarction After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Coronary Syndromes: An Analysis From the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) Trial. JACC 2009; 54: 477-86.
50. Remppis A, Ehlermann P, Giannitsis E, et al. Cardiac troponin T levels at 96 hours reflect myocardial infarct size: a pathoanatomical study. Cardiology 2000; 93: 249-53.
51. Mehran R, Dangas G, Mintz GS, et al. Atherosclerotic plaque burden and CK-MB enzyme elevation after coronary interventions: intravascular ultrasound study of 2256 patients. Circulation 2000; 101: 604-10.
52. Dukkipati S, O'Neill WW, Harjai KJ, et al. Characteristics of cerebrovascular accidents after percutaneous coronary interventions. JACC 2004; 43:1161-7.
53. Fuchs S, Stabile E, Kinnaird TD, et al. Stroke complicating percutaneous coronary interventions: incidence, predictors, and prognostic implications. Circulation 2002; 106: 86-91.
54. Keeley EC, Grines CL. Scraping of aortic debris by coronary guiding catheters: A prospective evaluation of 1000 cases. JACC 1998; 32: 1861-5.
55. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. Kidney Int 2006; Suppl: S11-5.
56. Nikolsky E, Mehran R. Understanding the consequences of contrastinduced nephropathy. Rev Cardiovasc Med 2003; 4(Suppl 5): S10-8.
57. Weisbord SD, Palevsky PM. Radiocontrast-induced acute renal failure. J Intensive Care Med 2005; 20: 63-75.
58. Mehran R, Ashby DT. Radiocontrast-induced acute renal failure: Allocations and outcomes. Rev Cardiovasc Med 2001; 2 (Suppl 1): S9-13.
59. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, et al. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. Am J Med 1990; 89: 615-20.
60. Шульженко Л.В., Ромазанов Д.М., Кадыров Б.К. и др. Хроническая болезнь почек как фактор риска ближайших и отдаленных осложнений после многососудистого коронарного стентирования у больных с хронической ИБС. Бюлл НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 3: с 52.
61. Шульженко Л.В., Першуков И.В., Батыралиев Т.А. и др. Роль снижения скорости клубочковой фильтрации в исходах имплантации стентов, выделяющих лекарства, у больных ишемической болезнью сердца и хронической болезнью почек. Кардиология 2010; 4: 4-11.
62. Mehta RH, Harjai KJ, Grines L, et al. Sustained ventricular tachycardia or fibrillation in the cardiac catheterization laboratory among patients receiving primary percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and outcomes. JACC 2004; 43: 1765.
63. Addala S, Kahn JK, Moccia TF, et al. Outcome of ventricular fibrillation developing during percutaneous coronary interventions in 19,497 patients without cardiogenic shock. Am J Cardiol 2005; 96: 764-5.
64. Krone RJ, Shaw RE, Klein LW, et al. Evaluation of the American College of Cardiology/American Heart Association and the Society for Coronary Angiography and Interventions lesion classification system in the current "stent era" of coronary interventions (from the ACC-National Cardiovascular Data Registry). Am J Cardiol 2003; 92: 389-94.
65. Hitoshi Hirose, Hirotaka Inaba, Chiaki Noguchi, et al. EuroSCORE predicts postoperative mortality, certain morbidities, and recovery timeInteract CardioVasc Thorac Surg 2009; 9: 613-7. doi:10.1510/icvts.2009.210526
66. Romagnoli E, Burzotta F, Trani C, et al. EuroSCORE as predictor of in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. Heart 2009; 95(1): 43-8. Epub 2008 Jan 2
67. Addala S, Grines CL, Dixon SR, et al. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score). Am J Cardiol 2004; 93: 629-32.
68. Kimmel SE, Berlin JA, Strom BL, Laskey WK. Development and validation of simplified predictive index for major complications in contemporary percutaneous transluminal coronary angioplasty practice. The Registry Committee of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. JACC 1995; 26: 931-8.

С остальными источниками [69-135] можно ознакомиться в Издательстве: cardio.nauka@yandex.ru

Поступила 03/11-2010

Вариабельность сердечного ритма при гипертонической болезни

С.М. Кахраманова*, А.Б. Бахшалиев, Н.С. Насруллаев

Научно-исследовательский институт кардиологии им. Дж. Абдуллаева. Баку, Азербайджан

Heart rate variability in arterial hypertension

S.M. Kakhramanova*, A.B. Bakhshaliev, N.S. Nasrullaev

J. Abdullaev Research Institute of Cardiology. Baku, Azerbaijan

В обзоре представлены механизмы регуляции сердечного ритма и артериального давления в норме и у больных гипертонической болезнью; показано значение изучения временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) для оценки состояния вегетативной нервной системы, особенно при проведении ортостатической пробы; приведены результаты исследований о влиянии антигипертензивных препаратов на структуру ВСР.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, вариабельность сердечного ритма, гипотензивная терапия.

This review discusses the mechanisms of heart rate and blood pressure regulation in healthy people and patients with arterial hypertension. The role of time and spectral parameters of heart rate variability (HRV) in the assessment of autonomic status of these patients, especially during orthostatic test, is described. The paper also contains the results of the studies investigating antihypertensive medications' effects on HRV structure.

Key words: Arterial hypertension, heart rate variability, antihypertensive therapy.

Механизмы регуляции сердечного ритма и артериального давления в норме и у больных гипертонической болезнью

Гипертоническая болезнь (ГБ) остается важнейшей проблемой современной медицины. Помимо широкой распространенности и отсутствия адекватного контроля артериального давления (АД), это заболевание значительно увеличивает риск сосудистых катастроф [1].

На начальных стадиях ГБ происходит функциональная реорганизация системных механизмов церебральной регуляции и системы кровообращения, взаимоотношения которых реализуются через патологически измененный уровень функционирования вегетативной нервной системы (ВНС) [2].

Синусовый (СУ) и атриовентрикулярный (АВУ) узлы находятся в большей степени под влиянием блуждающего нерва и в меньшей — симпатического. Желудочки контролируются только симпатическими нервами. Парасимпатическая иннервация желудочков выражена слабо, и ее функциональное значение представляется спорным. Симпатические нервы, в отличие от блуждающего, практически равномерно распределены по всем отделам сердца [3].

Предсердия и, особенно, СУ, находятся под постоянными антагонистическими воздействиями со стороны блуждающего и симпатических нервов. В эксперименте при выключении парасимпатических влияний частота сердечных сокращений (ЧСС) у собаки увеличивалась от 100 до 150 уд/мин, при подавлении же симпатической активности ЧСС урежалась < 60 уд/мин. Поскольку ритм полностью денервированного сердца существенно выше, чем ЧСС в покое, считаются, что в покое тонус блуждающего нерва преобладает над тонусом симпатических [4].

Нарушения функционирования центральной (ЦНС) и ВНС, наряду с наследственностью и эндокринно-метаболическим дисбалансом, являются, как известно, важными факторами становления и закрепления ГБ. Артериальная гипертензия (АГ) при ГБ служит следствием дисбаланса между различными системами мозга, усиливающими или тормозящими центральную симпатическую активность. Одной из причин нарушения центрального норадренергического равновесия может быть дефицит синтеза норадреналина в соответствующих нейронах головного мозга. Возможно, у части людей по мере старения наступает период, когда уменьшается синтез норадреналина в нейронах головного мозга или чувствительность α_2-адренорецепторов мозга к симпатическим стимулам, что проявляется повышением симпатической активности на периферии и повышением АД [5,6].

Нарушение симпатического и парасимпатического балансов приводит к усилению воспалительного статуса в сердечно-сосудистой системе (ССС) и биотрансформации атеросклеротических бляшек (АБ) с развитием коронарных осложнений [7].

©Коллектив авторов, 2010
e-mail: sonaxanum@mail.ru
Тел.: (+99412) 564 25 10
Факс: (+99412) 430 60 74

[Кахраманова С.М. (*контактное лицо) — Ученый секретарь, Бахшалиев А.Б. — директор, Насруллаев Н.С. — врач-кардиолог].

Уровень симпатической стимуляции оказывает выраженное модулирующее влияние на эффекты парасимпатической системы, но это не дает основание игнорировать роль парасимпатического отдела ВНС. Последняя носит самостоятельный характер и обладает способностью не только непосредственно влиять на электрофизиологические свойства миокарда, но и на ЧСС, а также регулировать (тормозить) адренергическую активность [8].

Среди прессорных субстанций ведущая роль отводится норадреналину, выделяемому из депо симпатических нервов резистивных сосудов. При повышении АД раздражаются барорецепторы в дуге аорты и каротидном синусе, что приводит к возбуждению вагусного центра и угнетению симпатических, сосудосуживающих и ускоряющих ЧСС центров. В результате сосуды расширяются и ЧСС урежается. Понижение АД ведет к угнетению вагусного центра, возбуждению сосудосуживающего и ускоряющего деятельность ЧСС центров. В результате сосуды суживаются, и возникает тахикардия. При ГБ данный механизм нарушается за счет уменьшения вагусного компонента [9].

В настоящее время существуют 3 основных метода изучения состояния ВНС: определение уровня катехоламинов плазмы, оценка чувствительности барорецепторов и изучение вариабельности сердечного ритма (ВСР) [10-12]. Среди этих методов самым эффективным и неинвазивным, способным оценить состояние как симпатического, так и парасимпатического отделов ВНС является определение ВСР [13-16].

Вариабельность сердечного ритма при ГБ

ВСР — это изменчивость (колебание) сердечного ритма относительно определенной величины. Оценка ВСР хорошо известна как метод прогнозирования неблагоприятных исходов при различных заболеваниях ССС. Для обеспечения постоянства АД при действии факторов внешней среды ЧСС должна изменяться в широких пределах. В частности, дыхание вызывает изменение внутриплеврального давления, венозного возврата крови, сердечного выброса и, в конечном итоге, АД. На колебания давления при дыхании реагируют барорецепторы, что через ВНС меняет ЧСС; это, в свою очередь, способствует сглаживанию колебаний АД. Следовательно, более эффективная стабилизация АД должна ассоциироваться с более высокой ВСР [17-19]. Пониженная ВСР свидетельствует о нарушении вегетативного контроля сердечной деятельности и служит мощным предиктором смертности и аритмий [5,13].

В настоящее время для изучения ВСР используется метод Холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) в течение сут. Согласно рекомендациям рабочей группы Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского Общества стимуляции и электрофизиологии ВСР оценивается по временному и спектральному методам [20]. К основным параметрам временного анализа относятся:

- средняя продолжительность интервала RR (mean RR, мс);
- стандартное отклонение интервала RR (standart deviation, SDNN, мс);
- стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты (standart deviation of all mean 5-minute normal sinus intervals over 24 hours, SDANN, мс);
- процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс (persantage of successive intervals diffetening by more than 50 ms, pNN50);
- корень квадратный из средней суммы квадратов разницы между соседними нормальными RR-интервалами (square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent normal RR intervals, r-MSSD). Общий тонус вегетативной нервной системы отражает SDNN, тонус парасимпатического отдела — pNN50 и r-MSSD, симпатического отдела — SDANN.

Спектральный анализ позволяет определить максимальную общую мощность спектра, спектральные мощности высокочастотного (High Frequency, HF), низкочастотного (Low Frequency, LF) и ультранизкочастотного (Very Low Frequency, VLF) компонентов; диапазон частот 0,15-0,35 Гц, 0,05-0,15Гц и 0,004-0,05 Гц, соответственно, а также соотношение (индекс) LF/HF. При этом, по мнению абсолютного большинства исследователей, HF характеризует тонус парасимпатического, а LF, индекс LF/HF и VLF — симпатического отдела ВНС [13,21,22].

Ни один из имеющихся индексов ВСР не обладает большей прогностической информацией, чем временной показатель ВСР, оценивающий ВСР в целом, т. е. SDNN — стандартное отклонение нормальных R-R интервалов. Другие показатели, такие как ультранизкочастотный компонент спектрального анализа всей 24-часовой записи, обладают сходной информативностью. Нормальными считаются значения SDNN 141±39 мс. Группа (гр.) высокого риска может быть определена по SDNN<50 мс, <100 мс [20,23].

Проблеме изучения ВСР у больных ГБ посвящено большое количество публикаций [19,24-27]. Многими авторами отмечено снижение ВСР при эссенциальной АГ (ЭАГ) [14,24,25]. В 1997г в Японии опубликованы результаты 5-летнего, крупномасштабного исследования, продемонстрировавшего связь показателей ВСР и риска внезапной смерти (ВС) при ЭАГ [14]. Было выявлено снижение временного показателя ВСР SDNN до 67±51 мс [28]. Существенное снижение показателя SDNN < 30 мс было отмечено в другом исследовании [29]. При сравнении данных, полученных при временном анализе ВСР у 168 гипертоников и 188 лиц контрольной гр., состоящей из здоровых людей. Временные показатели ВСР были ниже у больных ГБ, чем в контрольной гр. [30].

Вегетативный баланс у больных ГБ смещен в сторону преобладания симпатического звена регуляции. У этих больных уменьшались различия между дневной и ночной симпатической активностью, отмечался внезапный утренний подъем маркеров симпатической активности [24,28]. Однако преобладание активности симпатического отдела ВНС у больных ГБ носит относительный характер, поскольку оно обусловлено не ростом адренергических влияний, а снижением интенсивности парасимпатических модуляций [27]. Аналогичные данные получены и другими исследователями [30].

Было отмечено достоверное снижение высокочастотных колебаний (HF) ($p<0,001$), отражающих колебания парасимпатического отдела ВНС, тенденцию к увеличению удельного веса составляющей сверхнизкой частоты (VLF) ($p<0,01$) (симпатический отдел) у больных АГ по сравнению с гр. здоровых добровольцев [31].

Исследовалась взаимосвязь ВСР и уровня АД. При АГ I-II ст. ВСР была достоверно выше, чем у больных с более высокими цифрами АД и большей продолжительностью болезни [28]. Ряд авторов [14,32] показали, что при длительно существующей АГ происходит снижение общей ВСР и уменьшение автономного ответа при изменении

положения тела. У гипертоников в возрасте < 44 лет диастолическое АД (ДАД) существенно коррелировало с LF компонентом ВСР в покое, и после пробы с подъемом головы. При осложненной ГБ отмечается более низкая ВСР, не происходит снижения показателя LF/HF ночью, а мощность низкочастотного и высокочастотного спектров в пассивный период увеличивается незначительно или снижается. У больных ГБ без осложнений в пассивный период значительно возрастает мощность показателей как LF, так и HF спектров, при этом происходит существенное снижение LF/HF. Исходя из этого, можно прийти к выводу, что при неосложненной ГБ ночью АД снижается, сердце "отдыхает", что сопровождается ростом показателей ВСР и улучшением баланса влияния симпатического и парасимпатического отделов ВНС на ритм сердца.

Тесная взаимосвязь симпатоадреналовой системы (САС) с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) способствует развитию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), интерстициальному миокардиофиброзу и ремоделированию сердца [6]. Пациенты с ГБ и ГЛЖ имеют пониженные показатели ВСР за счет повышения симпатического тонуса по сравнению с нормотензивными пациентами [21,30]. При сравнении гр. больных, имевших толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ >1,2см и больных АГ с ТЗС ЛЖ <1,2 см суточные показатели ВСР были несколько меньшими в гр. больных с признаками ГЛЖ (p=0,03) и достоверно большими (p=0,06) в гр. пациентов без ГЛЖ [32]. Понижение ВСР при наличии ГЛЖ авторы объясняют как с более повышенным уровнем АД у таких больных, так и с феноменом понижения чувствительности β-адренорецепторов в миокарде при ГЛЖ.

ВСР у пожилых больных АГ ассоциируется с характером ремоделирования миокарда ЛЖ [27]. У этих пациентов при наличии концентрического ремоделирования и концентрической ГЛЖ наблюдаются сходные изменения параметров ВСР, характеризующиеся снижением фоновой активности быстрых адаптационных механизмов и угнетением реактивности симпатических нервных влияний. У пациентов с эксцентрическим вариантом ГЛЖ отмечается более высокий потенциал симпатической и парасимпатической регуляции.

Различия между усредненными значениями R-R интервалов во время сна (11 ч. вечера — 7 ч. утра) и во время бодрствования (9 ч. утра — 9 ч. вечера) (p<0,0001), были более низкими среди гипертоников с ГЛЖ по сравнению с контрольной гр. [14].

Изучая взаимосвязь показателей ВСР с данными эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования и амбулаторного суточного мониторирования (СМ) АД в подгруппах больных с разным уровнем ВСР, исследователи отмечают в подгруппе с низкой ВСР прямые корреляции SDANN с ударным объемом (УО) (r=0,72, p<0,001) и с ТЗС ЛЖ (r=0,73, p<0,001). Подгруппа с высокой ВСР характеризовалась умеренной прямой корреляционной связью систолического АД (САД) с индексом массы миокарда (ИММ) ЛЖ (r=0,71, p<0,01) и SDNNi (r=0,66, p<0,05). Больные с различным уровнем ВСР отличаются ст. ночного снижения АД. Среди пациентов с нормальной ВСР преобладают больные с адекватным снижением АД в ночные часы. Суточный профиль больных с низкой ВСР характеризуется недостаточным ночным снижением АД. Больные с высокой ВСР занимают промежуточное положение [21,33].

Другие авторы отмечают взаимосвязь автономной регуляции с диастолической функцией ЛЖ у больных ГБ. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по величине отношения раннего диастолического наполнения к пику систолы предсердий E/A на основании допплеровского исследования митрального кровотока в диастолу. Больные со сниженной диастолической функцией имели низкие индексы ВСР, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе [34].

При исследовании связи различных показателей инструментальных и биохимических исследований с механизмами смерти при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [35,36] у 433 пациентов фракция выброса (ФВ) ЛЖ составила 42±17 %, были изучены протоколы СМ ЭКГ с анализом ВСР, данные ЭхоКГ и биохимические показатели крови. Установлено, что конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, желудочковая аритмия и уровень калия в крови достоверно связаны с ВС, а SDNN, уровни креатинина (Кр) и натрия — со смертностью от прогрессирования ХСН. По мнению авторов, достоверно более точным предиктором является снижение SDNN. Причем наблюдалась выраженная корреляция между ВСР и ФВ ЛЖ.

Исследование ВСР у больных ГБ при ортостатической пробе (ОП) позволяет оценить функциональное состояние ВНС посредством анализа реакции ССС при изменении положения тела из положения лежа в положение стоя. Под влиянием силы тяжести кровь стремится переместиться в ниже расположенные отделы тела. При этом уменьшается возврат крови к правому предсердию (ПП), падает давление в ЛЖ и увеличивается скорость его сокращения. Рост скорости изгоняемого объема крови вызывает повышение пульсового давления (ПАД) и растяжимости сосудов. Это служит мощным стимулом для барорецепторов аорты и синокаротидной зоны с последующим возбуждением симпатического отдела ВНС. В ответ происходит рефлекторное учащение ЧСС и повышение тонуса венозных сосудов (симпатическая активность) [32,37]. Практическое значение ОП может заключаться в том, что ее можно применять для диагностики состояния и реактивности механизмов регуляции кровообращения и выявления больных с неадекватными или патологическими реакциями.

Нормальной считается реакция ОП при повышении или понижении АД не > 10 мм рт.ст.; приросте ЧСС и при снижении SDNN и rMSSD не > 17 %; избыточной (патологичной) — при повышении АД >10 мм рт.ст.; учащении ЧСС и при снижении SDNN и rMSSD >17 %; недостаточной — при понижении АД на > 10 % и пародоксальной — при повышении ЧСС > 17 % на фоне снижения SDNN и rMSSD при относительно не измененном АД [32]. У больных ГБ наблюдалась в большей степени патологическая и пародоксальная реакция ОП, причем ЧСС нарастала только к концу пробы, что свидетельствует о нарушении вегетативного контроля при ГБ.

Изучение ВСР во время ОП очень важно при подборе антигипертензивной терапии (АГТ). У больных ГБ и здоровых людей было выделено 2 типа реакции на ОП. При первом типе наблюдалось усиление симпатических и ослабление парасимпатических влияний на сердце (у 64 % здоровых и у 37 % больных ГБ) — т. к. ортостаз стимулирует гуморальную симпатическую активность и сопряженную с ней активность РААС. Этот тип ответа считается более благоприятным для прогноза эффективности АГТ. Второй тип (у 36 % здоровых и у 63 % больных ГБ) характеризуются уменьшением симпатических влияний на сердце. Этот тип авторы связывают со снижением плотности или чувствительности рецепторного звена и считают неблагоприятным для прогноза [32].

Влияние антигипертензивных препаратов на показатели ВСР

Показатели ВСР могут быть использованы для количественной характеристики и оценки эффектов антигипертензивных препаратов (АГП) на ВНС. В литературе имеются данные о влиянии β-адреноблокаторов (β-АБ), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА), антагонистов кальция (АК) на ВСР.

Применение атенолола в течение 2-х мес. у больных ГБ приводило к статистически достоверному повышению мощности спектра в LF диапазоне, как в покое, так и в ранней фазе ортостаза, что говорит о восстановлении функции барорефлекса [37,38]. При анализе динамики ВСР в ходе медикаментозной пробы с атенололом, кроме урежения ритма, выявлено достоверное снижение симпатической составляющей спектра ВСР, намечена тенденция к уменьшению симпатовагального индекса. Анализ изменений параметров ВСР в ходе ОП выявил уменьшение величины прироста ЧСС при приеме атенолола [39].

На фоне терапии ретардированной формой метопролола выявлено достоверное увеличение большинства показателей временного анализа ВСР. Причем в подгруппе больных с нормальной ВСР для достижения целевого уровня АД требовалась наименьшая средняя доза метопролола (110 мг/сут.) и реже была необходимость в комбинированной терапии ($p<0,05$). В подгруппе с высокой ВСР средняя суточная доза метопролола составила 138 мг/сут., а комбинация с гидрохлортиазидом (Гхт) применена у 25 % больных ($p<0,05$). Труднее всего целевой уровень АД достигался в подгруппе с низкой ВСР. Здесь не только наиболее часто приходилось использовать комбинацию АГП препаратов (53 % больных), но и доза метопролола в виде монотерапии была самой высокой — 220 мг/сут. ($p<0,05$) [40,41]. Авторы пришли к выводу, что по мере снижения ВСР для достижения целевого уровня АД требуется более высокая средняя суточная доза метопролола и возрастает потребность в комбинированной терапии. Анализ ВСР до начала терапии позволяет идентифицировать среди больных ГБ пациентов, которым необходима комбинированная АГТ.

Монотерапия бетаксололом больных ГБ в течение 1 мес. способствовала снижению активности симпатического и повышению парасимпатического отделов ВНС, о чем свидетельствовали: достоверное уменьшение симпатико-парасимпатического баланса (LF/HF) на 34,7 % ($p<0,05$); увеличение показателя общей ВСР SDNN на 21,6 % ($p<0,05$); тенденция к уменьшению спектра LF на 18,9 %; тенденция к увеличению спектра HF на 17,4 % [42].

Карведилол наиболее полноценно блокирует симпатическую регуляцию при ГБ, поэтому уменьшение показателей симпатической активности ВСР обусловлено его влиянием на все точки приложения симпатического отдела ВНС [19]. У пациентов с сердечной недостаточностью (СН) под влиянием карведилола увеличивались показатели ВСР, отражающие парасимпатическую активность [43].

Лечение больных АГ карведилолом в дозе 25-50 мг/сут. в течение 16 нед. и небивололом в дозе 5 мг/сут. в течение 24 нед. привело к улучшению ВСР. Положительная динамика ВСР в большинстве случаев сопровождалась сдвигом ритма сердца в сторону брадикардии и хорошим антигипертензивным эффектом препаратов [44]. Однако не всегда исходное АД, а также ст. снижения АД в ходе лечения коррелируют с показателями ВСР. Снижение АД обычно сопровождается увеличением показателей ВСР, однако чрезмерное снижение АД приводит к ухудшению ВСР [45].

ИАПФ, эналаприл, положительно повлиял на показатели ВСР у больных ГБ. Особенно примечателен факт достоверного улучшения показателей HF спектра при ОП. При наличии антигипертензивного эффекта препарата происходило достоверное улучшение показателей ВСР, при отсутствии или недостаточном эффекте различия были недостоверными [32,46].

Длительный курс АГТ у пожилых пациентов проводился под контролем спектрального анализа сердечного ритма. В зависимости от принимаемого препараты (нифедипина или эналаприла) пациенты были разделены на 2 гр. Для определения ст. барорефлекса использовалась пассивная ОП. Результаты показали, что функция вегетативного контроля сердца заметно ухудшается в течение ОП после длительного лечения нифедипином, тогда как она надежно поддерживается после долгосрочного лечения эналаприлом [47]. Авторы заключают, что учет характеристик спектрального анализа позволяет подобрать адекватное лечение АГ у пожилых.

Лизиноприл и нифедипин были эффективны в качестве монотерапии для понижения АД у пожилых. Несмотря на сходные эффекты на системную гемодинамику, барорефлекторная чувствительность в ответ на понижение трансмурального каротидного давления была выше при лечении лизиноприлом, чем нифедипином [48].

Предполагается, что антигипертензивное действие квинаприла может быть связано не только с ингибированием РААС, но и также с блокадой адренергической системы [49].

Применение спираприла при лечении ЭАГ привело к понижению ВСР в LF диапазоне, на вагусную активность препарат не повлиял, поскольку HF спектр ВСР не изменился. Предполагается, что спираприл не притупляет главные сердечно-сосудистые рефлексы, поскольку гемодинамический ответ на ОП остался без изменения [50].

Среди АК нифедипин и его ретардные формы повышали уровень симпатической активности, как днем, так и ночью. Терапия нифедипином-ретард в течение 1 мес. привела к повышению индекса симпатической активности и среднесуточной ЧСС. Назначение амлодипина в низких дозах 2,5-5 мг/сут. не изменяло симпатической активности при сходном уровне снижения АД [51].

В работе, где пациенты получали обычные и ретардные формы нифедипина и амлодипина, проводилось изучение спектральных параметров ритма сердца и определение уровня катехоламинов в плазме и моче. Показано, что нифедипин повышает, нифедипин-ретард не изменяет, а амлодипин уменьшает уровень симпатической активности [52].

В другом исследовании амлодипин вызывал недостоверное уменьшение показателей ВСР в утренние и дневные часы, уменьшал мощность HF колебаний во время ОП. Ухудшение парасимпатического тонуса при ОП говорит о необходимости ограничения ортостатических нагрузок при приеме амлодипина [32].

Короткодействующие дигидропиридиновые АК могут стимулировать повышение активности в симпатическом сосудодвигательном центре во время проведения ОП. В то же время для АК третьего поколения не обнаружено подобной стимуляции симпатического отдела ВНС [53].

Никардипин и исрадипин при курсовом лечении больных ГБ в течение 2 нед. приводят к значительному увеличению LF (симпатического) компонента спектра в ответ

на ОП. Это увеличение статистически более выражено, чем при использовании β-АБ атенолола [54].

Сравнительное изучение β-АБ, атенолола, и АК, дилтиазема, на спектральные мощности ритма сердца показало, что атенолол повышает мощность LF диапазона всего на 45 %, а HF — на 84 %. Дилтиазем не изменял статистически значимо эти показатели [55].

Терапия эпросартаном в дозе 600 мг/сут. способствовала достоверному приросту нормализованной LF составляющей спектра, за счет которой выявлялась тенденция к приросту симпатовагального индекса. Была выявлена динамика некоторых параметров ВСР в ходе ОП. На фоне лечения эпросартаном уменьшался прирост RR-интервала на ОП на фоне достоверного снижения реакции параметров общей ВСР. Имелась тенденция к снижению ДАД, тогда как до начала терапии ДАД в ходе пробы нарастало. САД как до, так и после терапии эпросартаном в ходе ОП снижалось. Авторы приходят к выводу, что эпросартан блокирует активацию симпатического отдела ВНС в пассивном ортостазе, вероятно, за счет ослабления барорефлекторной регуляции сердечного ритма, что проявляется умеренной ортостатической недостаточностью [56-58].

Заключение

Таким образом, исследование временных и спектральных характеристик ВСР является весьма перспективным инструментом в изучении ВНС у больных ГБ. Следует отметить такие достоинства метода как неинвазивность, безопасность, возможность длительного наблюдения. Клиническая оценка показателей ВСР у данной категории больных весьма противоречива. Одни авторы отмечают пониженную ВСР у больных ГБ, другие не обнаруживают различий между больными и здоровыми. Недостаточно изучена связь ВСР со структурно-функциональным состоянием сердца при АГ. Нет единого мнения о влиянии АГП на ВНС. Оценка изменений ВСР при проведении ОП практически не используется при подборе АГТ. Поэтому необходимы дальнейшие исследования по изучению ВСР у больных ГБ.

Литература

1. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
2. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. Руководство для врачей. Москва “Медицина” 1991; 623 с.
3. Лилли Л. Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы. М.: Бином. Лаборатория знаний 2007; 582 с.
4. Шмидт Р.Ф. Физиология человека. Москва “Мир” 1986; 3:168-9.
5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония. Москва “Сервье” 2000; 219 с.
6. Шляхто Е.В., Конради А.О. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии. Артер гиперт 2003; 9(3): 81-8.
7. Libby R, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002; 105: 1135-43.
8. Осодчий О.Е., Покровский В.М. Пептидная модуляция изменений длительности кардиоцикла при вагусной синусовой аритмии. Кардиология 2000; 2: 57-64.
9. Head G. Cardiac baroreflexes and hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol 1994; 21(10): 791-802.
10. Mark A, Kelber R. Augmentation of cardiopulmonary baroreflex control of forearm vascular resistance in borderline hypertension. Hypertension 1982; 4: 39-46.
11. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Шатило Т.В. Анализ вегетативной регуляции сердечного ритма на различных этапах индивидуального развития человека. Физиол чел 1991; 17(2): 31-9.
12. Писарук А.В. Амплитудно-частотная характеристика системы барорефлекторной регуляции сердечного ритма при старении. Пробл стар долгол 1996; 6(1-2): 41-4.
13. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца. Москва “Медпрактика” 2005; 222 с.
14. Huykury H, Makikallio T, Airaksinen K, et al. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or research Toy? JACC 1999; 34: 1878-83.
15. Соболев А.В. Новый подход к оценке индивидуальной суточной вариабельности ритма сердца у пациента. Кардиология 2003; 8: 16-21.
16. Соболев А.В. Анализ вариабельности сердечного ритма на длительных промежутках времени: обоснование применения новой методологии. Функцион диагн 2006; 2: 6-16.
17. Львова Л.В. Ритм сердца. Провизор 2003; 10: 28-36.
18. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В., Исаева А.С. Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека. Харьков “Основа” 2000; 87 с.
19. Яблучанский Н.И., Исаева А.С., Бильченко А.В. Вариабельность ритма сердца и эффективность карведилола и гидрохлортиазида в лечении артериальной гипертензии. Ukrainian J Cardiol 2003; 1: 12-8.
20. Standarts of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J 1996; 17: 354-81.
21. Кулюцин А.В., Буданова В.А., Климашевич Т.А. Показатели вариабельности сердечного ритма у больных эссенциальной артериальной гипертонией 1-2 стадии. Окружающая среда и здоровье: сборник статей Ш Всероссийской научно-практической конференции. Пенза 2006; 36-9.
22. Фомин Ф.Ю. Информативность спектрального анализа вариабельности ритма сердца при оценке функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пожилых больных артериальной гипертонией с различными типами ремоделирования миокарда. Анн аритмолог 2005; 2: 183.
23. Bigger J, Fleiss J, Steinman R. R-R variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute MI. Circulation 1995; 7: 1936-43.
24. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Вестн аритмол 2001; 24: 65-86.
25. Guzzetti S, Dassi S, Pecis M. Altered pattern of circadian neural control of heart period in mild hypertension. J Hypertens 1991; 9: 831-8.
26. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония. Москва “Сервье” 2000; 250 с.
27. Фомин Ф.Ю., Шутемова Е.А., Мендукшева Ю.Е. Нейрогуморальная регуляция при артериальной гипертонии: влияние возраста и типа ремоделирования миокарда. Артер гиперт 2006; т.12 (приложение): 87.
28. Конради А.Ю Усачев Н., Шляхто Е. Показатели ВСР у больных гипертонической болезнью. Международный симпозиум “Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение”. Ижевск 1996; 41-2.
29. Vester E, Emschermann C, Stobbe U. Late potentials and

heart rate variability in heart muscle disease. Eur Heart J 1994; suppl.C: 25-33.

30. Chakko S, Mulingtapang R, Huikuri H. Alterations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. Am Heart J 1999; 126(6): 1364-72.
31. Калинина Н.Ю., Ярченкова Л.Л., Медведева В.Н. и др. Частота выявления стабильных и лабильных поздних желудочковых потенциалов на ранних стадиях первичной артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Вест Иванов мед акад 1999; 3-4: 57-8.
32. Николаева Э.А. Вариабельность сердечного ритма у больных артериальной гипертонией. Автореф дисс канд мед наук. Москва 1999.
33. Кулюцин А.В., Олейников В.Э., Буданова В.А. и др. Клиническая эффективность 32-недельной терапии Эгилоком Ретард и его влияние на вариабельность сердечного ритма у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Фарматека 2005; 20: 31-8.
34. Бильченко А.В. Взаимосвязь автономной регуляции и диастолической функции левого желудочка у больных гипертонической болезнью по данным анализа вариабельности сердечного ритма. Вест Харьковского национального университета им. В.Н.Каразина 2002; 546: 11-4.
35. Nolan J, Andrews R, Brooksby P, et al. Relationship between heart rate variability and mode of death in chronic heart failure: results of the UK-HEART study. Eur Heart J 1997; 18: 577.
36. Nolan J, Flapan A, Reid J. Cardiac parasympathetic activity in severe uncomplicated coronary artery disease. Br heart J 1994; 71(6): 515-20.
37. Тарский Н.А. Время — частотный спектральный анализ вариабельности сердечного ритма в ранней фазе ортостатической пробы при гипертонической болезни. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2002.
38. Жуков Г.В., Черненкова Е.А., Черненков Р.А. Использование суточного мониторирования ЭКГ для оценки эффективности антиаритмической терапии у больных артериальной гипертензией и ИБС. Вест аритмол 2003; 37-8.
39. Шаваров А.А., Кашеринов Ю.Р., Мамонтов О.В. и др. Динамика чувствительности кардиопульмонального барорефлекса и вариабельности сердечного ритма у лиц гипертонической болезнью в ходе острых лекарственных тестов: сравнение рилменидина и атенолола. Артер гиперт 2002; 4: 36-41.
40. Олейников В.Э., Буданова В.А., Кулюцин А.В. Клиническая эффективность 32-недельной терапии эгилоком ретард и его влияние на вариабельность сердечного ритма у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Фарматека 2005; 20: 31-8.
41. Буданова В.А., Кулюцин А.В., Олейников В.Э. Эффективность кардиоселективных пролонгированных бета-адреноблокаторов бетаксолола и метопролола у больных мягкой и умеренной гипертонией. Российский национальный Конгресс кардиологов “От диспансеризации к высоким технологиям”: материалы конгресса; Москва 2006: 58.
42. Поливода С.Н., Черепок А.А., Соловьюк А.О. Динамика суточного профиля артериального давления и вариабельности ритма сердца у пациентов с гипертонической болезнью под влиянием бетаксолола. Ukrainian J Cardiol 2003; 2: 36-9.
43. Mortara A, La Rovere M, Pinna G, et al. Nonselective beta-adrenergic blocking agent, carvedilol, improves arterial baroflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure. JACC 2000; 1: 1612-8.
44. Рябыкина Г.В., Чазова И.Е., Мычка В.Б. и др. Динамика вариабельности ритма сердца при лечении артериальной гипертонии. Кардиология 2008; 7: 18-24.
45. Virtanen R, Jula A, Ruusela T, et al. Reduced heart rate variability in hypertension: associations with lifestyle factors and plasma renin activity. J Human Hypertens 2003; 17(3): 171-9.
46. Кляшев С.М., Кляшева Ю.М., Рычков А.Ю. и др. Влияние эналаприла на состояние кардиореспираторной системы у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом и артериальной гипертензией. Вест аритмол 2001; 2: 26-9.
47. Okabayashi J, Matsubayashi K, Doi Y. Effects of nifedipine and enalapril on cardiac autonomic nervous function during the tilt test in elderly patients with hypertension. Hypertens Res 1997; 20(1): 1-6.
48. Egan B, Fleissner M, Stepniakowski K. Improved baroreflex sensitivity in elderly hypertensives on lisinopril in not explained by blood pressure reduction alone. J Hypertens 1993; 11(10): 1113-20.
49. Valles P, Matas S, Bronsoms A. Quinapril ACE inhibition effects on adrenergic parameters in moderate essential hypertension. Kidney Internat Suppl 1996; 55: s104-6.
50. Veerman D, Douma C, Jacobs M. Effects of acute and chronic angiotensin converting enzyme inhibition by spirapril on cardiovascular regulation in essential hypertension. Assesment by spectral analysis and haemodynamic measurements. Br J Clin Pharm 1996; 41(1): 49-56.
51. Minami J, Ishimitsu T, Kawano Y. Effects of amlodipine and nifedipine retard on autonomic nerve activity in hypertensive patients. Clin Exp Pharmacol Physiol 1998; 25(7-8): 572-6.
52. Hamada T, Watanabe M, Kaneda T. Evaluation of changes of sympathetic nerve activity and heart rate in essential hypertension patients induced by amlodipine and nifedipine. J Hypertens 1998; 16(1): 111-8.
53. Sasaguri M., Matsumoto N., Noda K. Amlodipine lowers blood pressure without increasing symphathetic activity or activating the renin-angiotensin system in patients with essential hypertension. Eur J Clin Pharmacol 1997; 53(3-4): 197-201.
54. Lucini D, Mela G, Malliani A. Evidence of increased sympathetic vasomotor drive with shorter acting dihydropyridine calcium channel antagonists in human hypertension: a study using spectral analysis of RR interval and systolic arterial pressure variability. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29(5): 676-83.
55. Cook J, Bigger J, Kleiger R. Effect of atenolol and diltiazem on heart period variability in normal persons. JACC 1991; 17(2): 480-4.
56. Оганов Р.Г., Небиеридзе А.В. Метаболические эффекты блокаторов рецепторов ангиотензина II. Кардиология 2002; 42: 35-9.
57. Head G, Saigusa T, Mayorov D. Angiotensin and baroreflex control of the circulation. Braz J Med Biol Res 2002; 35: 1047-59.
58. Pitzalis M., De Tommasi E., Rizzon B et al. Beneficial effect of valsartan but not enalapril on sympathetic system activation. Eur Heart J 2001; 22: 40.

Поступила 19/02-2009

Информационное письмо

Во Всероссийском научном обществе кардиологов создана Рабочая группа молодых кардиологов

Information Letter

The Society of Cardiology of the Russian Federation announces the creation of the Young Cardiologists' Section

На Пленуме правления ВНОК, прошедшем в рамках Национального конгресса кардиологов 2010, принято решение о создании в составе ВНОК новой ***Рабочей группы молодых кардиологов***. Председателем Рабочей группы назначена Концевая Анна Васильевна, руководитель лаборатории социально-экономического анализа риска ХНИЗ ГНИЦ ПМ.

Подобные Рабочие группы или клубы молодых кардиологов существуют уже в 16 Национальных кардиологических обществах Европы. Такие объединения молодых кардиологов способствуют активному вовлечению молодых специалистов в научную и образовательную деятельность кардиологических обществ, повышению их профессионального уровня.

Основной целью Рабочей группы молодых кардиологов будет являться активное вовлечение молодых врачей и ученых России в образовательные и научные мероприятия, проводимые ВНОК, российскими и зарубежными организациями.

Задачи Рабочей группы:

– Информирование молодых кардиологов обо всех мероприятиях **ВНОК**, основных отечественных и зарубежных конгрессах, конференциях, симпозиумах в области кардиологии, грантах на обучение и научные исследования.
– Организация и проведение научных исследований с привлечением молодых кардиологов по всей России и поиск грантов на проведение подобных исследований.
– Взаимодействие с группами молодых кардиологов других национальных обществ, обмен опытом, международное сотрудничество.
– Организация и проведение Школ для молодых кардиологов.
– Сбор и обобщение информации о научной деятельности молодых кардиологов России.

Структура Рабочей группы включает председателя, секретаря, координационную группу, руководителей региональных отделений, инициативных членов Рабочей группы, членов Рабочей группы. Статус членов Рабочей группы будет пересматриваться ежегодно на основе их работы.

Преимущества членства в Рабочей группе:

- Регулярная рассылка информации о конференциях и конгрессах, грантах на научные исследования и обучение, информационных ресурсах
- Скидки на подписку на официальные журналы ВНОК
- Возможности активного обмена клиническим и научным опытом с молодыми кардиологами со всей России и других стран
- Членство в Европейском обществе кардиологов

Преимущества для инициативных членов Рабочей группы:

- Рекомендация ВНОК при обращении за грантами на обучение и научную деятельность
- Бесплатная регистрация на Национальный конгресс кардиологов
- Бесплатная публикация тезисов в сборнике Национального конгресса кардиологов
- Рассылка медицинских журналов
- Привлечение к разработке стратегических направлений деятельности Рабочей группы.

Приглашаем врачей, научных сотрудников и других специалистов в области кардиологии в возрасте до 40 лет вступить в наше объединение молодых кардиологов. Пишите нам на **адрес:** youngcardio@gnicpm.ru

Поступила 03/11—2010

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
11-13 октября 2011 г, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас, принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 11-13 октября 2011 г в г. Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро "Ленинский проспект".

Тематика конгресса

. Совершенствование организации кардиологической службы

• 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

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 2011г – 1600 руб., с 1 июня до 1 сентября 2011г – 2000 руб, с 1 сентября 2011 г – 2400 руб.

Опубликование 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 2011; взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов 2011.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 апреля 2011 г. 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 факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются **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 по почте в конверте на цифровом носителе 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 Росмедтехнологий", 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: Azagrebelny@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 2011 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 2011 г.

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 организованны:

– Сателлитные симпозиумы;

– Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

E-mail для заявки на участие в научной программе: programma@gnicpm.ru

E-mail для заявки на участие в выставке: vistavka@gnicpm.ru

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Конгресса гостиницах "Спутник", "Салют" и др. По всем вопросам, связанным с бронированием мест и прожи-

ванием, необходимо обращаться к Шкловской Марии, тел.: +7 (495) 739 39 53, факс: 7 (495) 956-89-34, e-mail: **shklovskaya.maria@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 Росмедтехнологий")
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, 11-13 октября 2011 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:
Нуждаетесь ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет
Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двуместном номере
Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет **до 1 сентября 2011 г 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

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Всероссийское научное общество кардиологов
При поддержке
Всероссийской политической партии “Единая Россия”
Администрации Президента Российской Федерации
Правительства Кабардино-Балкарской Республики

Конгресс кардиологов Кавказа с международным участием

14-15 сентября 2011 г

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас, принять участие в Конгресс кардиологов Кавказа с международным участием,

который состоится 14-15 сентября 2011 г в г. Нальчик.

Тематика конгресса

. Фундаментальные исследования в кардиологии

• Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

• Совершенствование организации кардиологической помощи

• Диспансеризация кардиологических больных

• 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

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 3 месяца до начала Конгресса.

В рамках конгресса планируется издание сборника тезисов. Материалы конгресса будут опубликованы в журнале, рекомендованном ВАК РФ.

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 факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются **в электронном виде** в формате Word на электронный адрес: **Jbalanova@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 по почте в конверте на цифровом носителе отправлять по адресу: **101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ "ГНИЦ ПМ" Росмедтехнологий, Оргкомитет Конгресса кардиологов Кавказа.**

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 Росмедтехнологий", Москва (точку не ставить)

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов можете обратиться к Балановой Юлие Андреевне. Раб тел (495) 627 0360; моб тел: 8 926 126 76 91, e-mail: Jbalanova@gnicpm.ru

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 5 апреля 2011 г. Убедительная просьба – заблаговременно подавайте Ваши тезисы. Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Опубликование тезисов (одна работа) – 300 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованны:

– Сателлитные симпозиумы;

– Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

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: взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов Кавказа.

Предусмотрено организация проживания участников в гостиницах ближайших к месту проведения Конгресса. **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 Росмедтехнологий")

Оргкомитет международного конгресса кардиологов Кавказа

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

Международный конгресс кардиологов Кавказа
Нальчик, 14-15 сентября 2011 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_____
Просьба поставить в соответствующих квадратах:
Нуждаетесь ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет
Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двуместном номере
Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет **до 20 августа 2011 г на электронный адрес: Mkovrigina@gnicpm.ru**

По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к Ковригиной Марине Николаевне. Тел: (495) 627 0360 раб тел, e-mail: Mkovrigina@gnicpm.ru

Уважаемые читатели!

Кроме подписки на журналы через ОАО АГЕНТСТВО «РОСПЕЧАТЬ» (подписные индексы **КВТиП**: 81197 - индивидуальные подписчики, 20847 - предприятия и организации; **РКЖ**: 79210 - индивидуальные подписчики, 81196 - предприятия и организации; **зарубежная подписка: КВТиП**: 20435 - индивидуальные подписчики, 20849 - предприятия и организации; **РКЖ**: 20436 - индивидуальные подписчики, 20437 - предприятия и организации) и объединенный каталог «ПРЕССА РОССИИ» (подписные индексы **КВТиП**: 42434 - индивидуальные подписчики, 42524 - предприятия и организации; **РКЖ**: 42432 - индивидуальные подписчики, 42433 - предприятия и организации), Вы можете оформить годовую подписку на 2011 год через **издательство журналов***.

Подписка через издательство для индивидуальных подписчиков:

Вид подписки	Количество номеров в год	Стоимость 1 номера	Годовая подписка на 2011 г.
Кардиоваскулярная терапия и профилактика (КВТиП)	8	140	1120
Российский кардиологический журнал (РКЖ)	6	105	630
КВТиП+РКЖ	14	—	1500

**Стоимость только по России (цены включают НДС)*

Подписная кампания по данному предложению проводится до 28 февраля 2011 г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

«___»_____ 20__ г. _____
(подпись плательщика)

Информация о плательщике

_____
(Ф.И.О., адрес плательщика)

_____

_____
(ИНН)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

«___»_____ 20__ г. _____
(подпись плательщика)

Информация о плательщике

_____
(Ф.И.О., адрес плательщика)

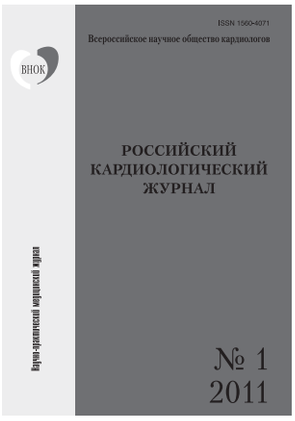
_____

_____
(ИНН)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

Анкета читателя

Фамилия .....
Имя .....
Отчество .....
Почтовый индекс .....
Адрес доставки .....
Адрес (подробно) .....
Контактный тел. .....
с кодом города
Вид подписки .....



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Орган печати Всероссийского Научного Общества Кардиологов
Главный редактор — Люсов В.А.
Периодичность — 6 раз в год
www.medi.ru/card

Оригинальные и экспериментальные исследования, вопросы кардиохирургии и фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, лекции и обзоры литературы по проблемам кардиологии, статьи о новых методах диагностики и другая информация для практических врачей.

Юбилейный год - 15 лет журналу!

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Орган печати Всероссийского Научного Общества Кардиологов
Главный редактор — Оганов Р.Г.
Периодичность — 8 раз в год
www.scardio.ru/journals

Вопросы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с помощью различных методов лечения, лекции кардиологов, оригинальные статьи, научные дискуссии, клинические обзоры и обзоры литературы, рекомендации ВНОК и другая информация для врачей.

Юбилейный год - 10 лет журналу!

ПОДПИСКА на 2011 г.

Уважаемые читатели!
Вы можете оформить годовую подписку на 2011 г. через издательство.

Для подписки следует:

1. Заполните анкету читателя.
2. Заполните квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон.
3. Оплатите в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку.
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя вышлите нам любым из 3-х способов:
   — по почте —
   115478, г.Москва, а/я 509;
   — по электронной почте —
   cardio.nauka@yandex.ru;
   — по факсу —
   (495) 324-2234

По вопросам подписки
Обращайтесь в издательство
по тел.: (495) 324-2234; 323-5388
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Форма № ПД-4

Извещение

СБЕРБАНК РОССИИ

ООО «Силицея-Полиграф»
(наименование получателя платежа)

7704622787 (ИНН получателя платежа) № 407 028 108 382 501 307 66 (номер счета получателя платежа)

в ОАО «СБЕРБАНК РОССИИ»
(наименование банка получателя платежа)

БИК 044525225 № 30101810400000000225
(номер кор./сч. банка получателя платежа)

(наименование платежа)

Сумма платежа _____ руб. _____ коп.
Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.
Итого _____ руб. _____ коп.

Кассир

ООО «Силицея-Полиграф»
(наименование получателя платежа)

7704622787 (ИНН получателя платежа) № 407 028 108 382 501 307 66 (номер счета получателя платежа)

в ОАО «СБЕРБАНК РОССИИ»
(наименование банка получателя платежа)

БИК 044525225 № 30101810400000000225
(номер кор./сч. банка получателя платежа)

(наименование платежа)

Сумма платежа _____ руб. _____ коп.
Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.
Итого _____ руб. _____ коп.

Квитанция
Кассир

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 2010 ГОДУ В ЖУРНАЛЕ «КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА»

Передовая

Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Ефремовцева М.А., Моисеев В.С.
Кардиоренальные взаимоотношения: современные представления . . . . . № 4 (4–11)
Коллектив авторов
Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской
Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. . . . .№ 5 (4–11)
Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Колтунов И.Е., Калинина А.М.
Необходимые условия для профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных
заболеваний в Российской Федерации . . . . . № 6 (4–9)

Оригинальные статьи

Эпидемиология и профилактика

Долгалёв И.В., Троценко Б.А., Цимбалюк И.В., Образцов В.В.,Серякова В.А.,
Заподовников А.К., Карпов Р.С.
Зависимость массы тела от семейного статуса и числа детей в семье. . . . . № 5 (24–27)
Долгалёв И.В., Образцов В.В., Цимбалюк И.В., Серякова В.А., Заподовников А.К.,
Троценко Б.А., Карпов Р.С.
Взаимозависимость массы тела супругов (по результатам 15-летнего
проспективного исследования) . . . . . .№8 (33–37)
Ерченкова В.Е., Константинов В.В., Тимофеева Т.Н., Недбайкин А.М., Деев А.Д., Серков В.К.
Эпидемиологическая ситуация по артериальной гипертонии среди населения
Брянской области: распространенность, информированность, лечение, эффективность. . . . . № 1 (4–9)
Калинина А.М., Концевая А.В., Белоносова С.В., Еганян Р.А., Поздняков Ю.М., Киселева Н.В.
Реализация программного цикла профилактики сердечно-сосудистых заболеваний
на рабочем месте: клиническая эффективность . . . . . № 3 (90–97)
Килейников Д.В., Орлов Ю.А.
Динамика артериального давления и показателей дистального кровотока
у больных первичным гипотиреозом с сопутствующей артериальной гипертонией
при компенсации тиреоидного статуса . . . . . № 3 (20–22)
Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Шальнова С.А. от имени исследователей
Российской многоцентровой научно-образовательной программы «Здоровье врачей России»
Сердечно-сосудистый риск у врачей разных специальностей. Результаты Российской
многоцентровой научно-образовательной программы «Здоровье врачей России» . . . . . № 4 (12–24)
Любшина О.В.,Верткин А.Л., Максимова М.Ю.
Нарушения сна у больных с артериальной гипертензией и избыточной массой тела . . . . . № 3 (10–19)
Макаревич П.И., Андреенко Е.Ю., Балацкий А.В., Колотвин А.В., Попова Н.О., Яровая Е.Б.,
Самоходская Л.М., Ткачук В.А., Ломоносова М.В.
Комбинации аллелей генов NOS3 и CYBA и риск развития эссенциальной артериальной
гипертонии у мужчин . . . . . № 3 (4–9)
Мальчикова С.В., Тарловская Е.И.
Фармакоэкономическое исследование лечения гипертонических кризов на догоспитальном
этапе с использованием ABC/VEN-анализа . . . . . № 2 (4–9)
Нестеров Ю.И., Макаров С.А., Крестова О.С.
Оценка эффективности вторичной профилактики инфаркта миокарда в первичном звене
Здравоохранения . . . . . № 5 (12–17)
Остроумова О.Д., Жукова О.В., Хворостяная И.В., Викентьев В.В., Барило Г.И., Тремасова Т.Ф.
Влияние фиксированной комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента
и недигидропиридинового антагониста кальция на дисфункцию эндотелия у больных
эссенциальной артериальной гипертонией . . . . . № 2 (21–26)
Подсонная И.В., Ефремушкин Г.Г.
Артериальная гипертензия и возраст на момент облучения, как факторы риска мозгового
инсульта у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. . . . .№ 7 (9–13)
Токарева З.Н., Мамедов М.Н., Деев А.Д., Евдокимова А.А., Оганов Р.Г.
Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома
во взрослой городской популяции . . . . . .№1 (10–14)

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 . . . . . № 2 (16–20)
Чепурина Н.А., Калинина А.М., Худяков М.Б., Киселева Н.В.
Суммарный сердечно-сосудистый риск: что знают врачи? . . . . . № 5 (18–23)
Шаврин А.П., Головской Б.В., Ховаева Я.Б.
Особенности взаимосвязи толщины комплекса интима-медиа сонных артерий
с инфекционными, иммунными и метаболическими факторами у практически
здоровых лиц, не имеющих факторов риска . . . . . № 7 (4–8)

Артериальная гипертония

Абрашкина Е.Д., Орлов Р.Б., Шаалали Н., Шутемова Е.А., Назарова О.А., Пахрова О.А.
Гемореологические параметры у больных артериальной гипертонией с нарушениями
липидного обмена . . . . . № 1 (15–19)
Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р.,Молчанова Г.С., Талалаева Т.Г., Хорева С.Н.
Изменения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатоадреналовой
систем при прогрессировании артериальной гипертензии . . . . . №2 (10–15)
Волков В.С., Поселюгина О.Б., Нилова С.А.
Особенности ремоделирования левого желудочка сердца у больных
артериальной гипертонией, потребляющих большое количество поваренной соли . . . . . № 4 (32–35)
Давидович И.М., Афонасков О.В., Староверова Ю.К.
Суточный профиль артериального давления, показатели памяти и внимания у мужчин
молодого возраста с артериальной гипертонией . . . . . № 1 (20–24)
Далла Вестра М. и соавт.
Сравнение эффектов лерканидипина и рамиприла на скорость экскреции
альбумина у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом
2 типа и микроальбуминурией: исследование DIAL . . . . . № 7 (41–48)
Килейников Д.В., Орлов Ю.А.
Динамика артериального давления и показателей дистального кровотока у больных
первичным гипотиреозом с сопутствующей артериальной гипертонией
при компенсации тиреоидного статуса . . . . . № 3 (20–22)
Любшина О.В., Верткин А.Л., Максимова М.Ю.
Нарушения сна у больных с артериальной гипертензией и избыточной массой тела . . . . . № 3 (10–19)
Люсов В.А., Евсиков Е.М., Теплова Н.В., Байкова О.А., Ошнокова А.А.
Параметры, характеризующие гемодинамику и состояние сердечно-сосудистой системы
у больных первичной гипертензией в различных возрастных группах и эффективность
их антигипертензивной терапии . . . . . № 1 (25–36)
*Макаревич П.И., Андреенко Е.Ю., Балацкий А.В., Колотвин А.В., Попова Н.О., Яровая Е.Б.,
Самоходская Л.М., Ткачук В.А., Ломоносова М.В.*
Комбинации аллелей генов NOS3 и CYBA и риск развития эссенциальной артериальной
гипертонии у мужчин . . . . . № 3 (4–9)
Мальчикова С.В., Тарловская Е.И.
Фармакоэкономическое исследование лечения гипертонических кризов на догоспитальном
этапе с использованием ABC/VEN-анализа . . . . . № 2 (4–9)
Медведев И.Н., Даниленко О.А.
Сравнительная оценка эффективности влияния двух лечебных комплексов на активность
сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме,
перенесших окклюзию сосудов глаза . . . . . № 7 (27–32)
Мохаммедали П.К., Юртаева В.Р., Сафарова А.Ф., Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д.
Ремоделирование миокарда и диастолическая функция у молодых мужчин с артериальной
Гипертонией . . . . . № 4 (36–40)
Нечаева Г.И., Логинова Е.Н., Шупина М.И., Терещенко Ю.В.
Опыт применения карведилола у пациентов молодого возраста с артериальной
гипертензией и избыточной массой тела/ожирением в сочетании с немедикаментозным
воздействием в первичном звене здравоохранения . . . . . № 6 (32–39)
*Остроумова О.Д., Жукова О.В., Хворостяная И.В., Викентьев В.В., Барило Г.И.,
Тремасова Т.Ф.*
Влияние фиксированной комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего

фермента и недигидропиридинового антагониста кальция на дисфункцию эндотелия
у больных эссенциальной артериальной гипертонией . . . . . № 2 (21–26)
Смит Р.Д. и соавт.
Обратное развитие сосудистой гипертрофии под действием блокады рецепторов
ангиотензина II у пациентов с артериальной гипертензией . . . . . № 6 (17–24)
Соколова Л.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П.
Клиническая оценка вазодилатирующих эффектов карведилола у больных артериальной
гипертензией и с избыточной массой тела/ожирением. Результаты исследования КАМЕЛИЯ. . .№ 7 (21–26)
Ткачева О.Н., Барабашкина А.В., Новикова И.М., Шарашкина Н.В.
Применение лозартана у женщин с эссенциальной артериальной гипертензией
в периоде Постменопаузы . . . . . № 6 (25–31)
Флизер Д. и соавт.
Противовоспалительные эффекты блокады ангиотензиновых рецепторов
1 типа у пациентов с гипертензией и сосудистым микровоспалением . . . . . № 7 (14–20)
Фролова Н.С., Шахнович Р.М., Казначеева Е.М., Сироткина О.В., Добровольский А.Б.
Резистентность к аспирину у больных с острым коронарным синдромом. Часть 1 . . . . . № 6 (40–46)
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 . . . . . № 2 (16–20)
*Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Небиеридзе Д.В., Ратова Л.Г., Аксенова А.В., Матвиенко О.О.,
Кобаль Е.А., Сафарян А.С., Гориева Ш.Б.*
Сравнительная эффективность лечения фиксированными комбинациями различных доз
рамиприла и гидрохлоротиазида . . . . . № 4 (25–31)
Шмидт А.К. и соавт.
Гипотензивный эффект небиволола у пациентов с артериальной гипертензией
и сахарным диабетом 2 типа. Исследование YESTONO . . . . . № 7 (33–40)

Ишемическая болезнь сердца

Адамян К.Г., Чилингарян А.Л., Тумасян Л.Р.
Структурно-функциональное ремоделирование левого предсердия при инфарктах
миокарда различной локализации . . . . . № 1 (44–50)
Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Козырева В.А., Курочкина С.Д., Муротова С.А.
Возможности снижения развития гастродуоденальных осложнений при длительном
использовании препаратов ацетилсалициловой кислоты . . . . . № 4 (41–44)
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 . . . . . № 2 (37–42)
Куликов А.Ю., Концевая А.В.
Фармакоэкономический анализ применения ацетилсалициловой кислоты с целью
профилактики первого инфаркта миокарда у больных стабильной стенокардией . . . . . № 1 (51–57)
Кутлу Расим, Мураталиев Т.М.
Оценка эффективности вторичной профилактики у больных стабильной стенокардией . . . . № 4 (45–48)
Панаева Ш.Х., Колтунов И.Е.
Изучение клинической эффективности и безопасности ударно-волновой терапии
у больных стабильной стенокардией . . . . . № 1 (37–43)
*Пиксина Г.Ф., Шувалова Ю.А., Каминная В.И., Доценко Ю.В., Титов В.Н.,
Кухарчук В.В., Каминный А.И.*
Влияние комбинированной терапии аторвастатином и полиненасыщенными омега-3
жирными кислотами на показатели липидного обмена, уровни
липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 и тромбоксана . . . . . № 5 (37–40)
Сумароков А.Б., Бурячковская Л.И., Ежов М.В., Учитель И.А., Доценко Ю.В.
Особенности антиагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца
в сочетании с язвенной болезнью . . . . . № 5 (28–36)
*Шахматова О.О., Комаров А.Л., Ребриков Д.В., Турчанинова М.А., Коткина Т.И.,
Болвачева А.В., Деев А.Д., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Панченко Е.П.*
Факторы, определяющие уровень гомоцистеина, в когорте российских пациентов
со стабильной ишемической болезнью сердца . . . . . № 4 (49–58)
Шевченко А.О., Слесарева Ю.С., Эль-Бустани С., Бугров А. В., Шевченко О.П.

Диагностическое и прогностическое значение PAPP-A и маркеров воспаления при различных формах ишемической болезни сердца . . . . . № 3 (23–28)

Сердечная недостаточность

Крючкова И.В., Адамчик А.С.
Влияние таурина на показатели суточного мониторирования артериального давления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. . . . № 7 (65–70)
Малишевский М.В., Потапов А.П., Зольникова Н.Е., Жвавый П.Н., Костоломова Г.А., Утусикова Н.Я., Ипполитова Ю.А., Клевцова Т.В., Шарипов В.А., Чесалина С.Д.
Результативность школ здоровья для пациентов с хронической сердечной недостаточностью: гендерные различия . . . . . № 3 (38–44)
Морозова Т.Е., Иванова Е.П.
Опыт применения триметазидина МВ у больных с хронической сердечной недостаточностью . . . . . № 3 (45–51)
Сайганов С.А., Гришкин Ю.Н.
Использование селективного ингибитора If-каналов ивабрадина для лечения синусовой тахикардии при острой сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца с нижним инфарктом миокарда . . . . . № 3 (52–56)

Сахарный диабет и метаболический синдром

Батрак Г.А., Мясоедова С.Е.
Оценка эффективности длительной низкодозовой терапии аторвастатином в профилактике макрососудистых осложнений у больных пожилого возраста сахарным диабетом 2 типа . . . . . № 3 (68–72)
Любшина О.В., Верткин А.Л., Максимова М.Ю.
Фармакотерапия нарушений сна без выраженных дыхательных расстройств у больных с метаболическим синдромом . . . . . № 2 (54–60)
Минаков Э.В., Кудаева Л.А.
Вопросы формирования кардиальной нейропатии у лиц с метаболическим синдромом и нарушением углеводного обмена (по данным анализа вариабельности сердечного ритма) . . . . . № 3 (63–67)
Петрик Г.Г., Павлищук С.А.
Гемостазиологические эффекты сахароснижающих препаратов различных групп при сахарном диабете 2 типа . . . . . № 2 (48–53)
Подзолков В.И., Брагина А.Е., Никитина Т.И., Подзолкова Н.М.
Гистерэктомия как звено сердечно-сосудистого континуума . . . . . № 3 (73–79)
Хурс Е.М., Поддубная А.В., Смоленская О.Г.
Возможности коррекции вегетативного дисбаланса при лечении метаболического синдрома . . . . . № 3 (57–62)

Аритмии сердца

Горенков Р.В., Дворина О.Г., Поздняков Ю.М., Зинченко Ю.П.
Оценка эффективности применения антидепрессанта флувоксамина и его влияние на течение различных форм фибрилляции предсердий . . . . . № 7 (49–55)
Поздняков Ю.М., Миллер О.Н., Лучинский С.А., Дощицин В.Л. с участием
Предупреждение эпизодов фибрилляции предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью: новый взгляд на старую проблему . . . . . № 7 (56–64)

Легочная гипертензия

Андреева Ю.А., Саидова М.А., Мартынюк Т.В., Масенко В.П., Чазова И.Е.
Тканевая миокардиальная допплер-эхо-кардиография в оценке функционального состояния правого желудочка у больных легочной гипертензией различной этиологии . . . . . № 3 (27–36)

Метаболические нарушения

Ишманова А.Р., Закирова А.Н., Карамова И.М., Янбаева С.М.
Влияние терапии рамиприлом и амлодипином на вазодилатирующую функцию эндотелия, метаболический профиль и течение артериальной гипертензии у женщин с постменопаузальным метаболическим синдромом . . . . . № 1 (58–63)

Острый коронарный синдром
Павлов О.Н.
Инфекция Helicobacter pylori как фактор риска развития острого коронарного синдрома . . . . .№ 4 (59–70)

Хроническая сердечная недостаточность
Терещенко С.Н., Джаиани Н.А., Акимов А.Е., Гниdкина Н.А., Кочетов А.Г.
Опыт применения индапамида ретард в комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертонией . . . . . № 2 (43–47)

Кардиомиопатии
Эргоган Д. и соавт.
Небиволол улучшает резерв коронарного кровотока у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией . . . . . № 5 (59–65)
Абдуллаев Т.А., Марданов Б.У.
Состояние тиреоидного статуса и эффективность левотироксина натрия у больных дилатационной кардиомиопатией . . . . . № 3 (80–84)

Цереброваскулярные заболевания
Липовецкий Б.М.
Клиническая оценка результатов комплексного инструментального обследования больных цереброваскулярным заболеванием . . . . . № 3 (85–89)

Аритмии
Кадаева Д.А., Масуев К.А., Дациева С.М., Ибрагимова М.И.
Рациональная фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких у лиц пожилого возраста в сочетании с нарушениями ритма сердца: место β-адреноблокатора бисопролола . . . . . .№ 5 (41–46)

Нефропатии
Храмцова Н.А., Дзизинский А.А.
Функциональное состояние почек и сердечно-сосудистый риск при ревматоидном артрите . . . . . № 5 (47–52)
Жолдошов К.Ы., Калиев Р.Р., Алдашев А.А., Будайчиева А.Б., Султакеева Ч.Р., Айылчиева В.М.
Влияние эналаприла на функцию почек с учетом полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента при гипертензивной нефропатии . . . . . № 5 (53–58)

Атеросклероз
Афанасьева О.И., Ежов М.В., Сафарова М.С., Афанасьева М.И., Адамова И.Ю., Покровский С.Н.
Полиморфизм липопротеида (а) как фактор риска коронарного и каротидного атеросклероза и его осложнений у женщин . . . . . № 6 (10–16)

Метаболический синдром
Бабин А.Г., Чечеткина Е.А., Колтунов И.Е.
Психосоматический аспект ожирения как фактора риска метаболического синдрома . . . . . № 7 (71–78)
Кровякова Т.В., Лебедев П.А.
Постпрандиальная гиперлипидемия как фактор коронарного атеросклероза у больных с метаболическим синдромом, возможность коррекции розувастатином. . . . . .№ 8 (23-28)
Хурс Е.М., Дмитриев А.Н., Поддубная А.В., Футерман Е.М.
Вклад отдельных составляющих метаболического синдрома в процесс ремоделирования сердца у женщин. . . . . .№ 8 (17-22)

Клинические исследования

Роблес Н.Р. и соавт.
Лерканидипин у пациентов с хронической почечной недостаточностью: исследование ZAFRA . . . . . № 4 (81–87)

Роблес Н.Р. и соавт.
Лерканидипин в условиях повседневной клинической практики: безопасность и эффективность. Результаты исследования LAPSE . . . . . № 5 (74–79)
Стумпе К.О. и соавт.
Динамика толщины комплекса интима-медия и объема бляшки сонных артерий на фоне двухлетней терапии антагонистом ангиотензиновых рецепторов. Исследование MORE . . . № 8 (46–54)
Барриос В. И соавт.
Переносимость высоких доз лерканидипина в сравнении с высокими дозами других дигидропиридинов в условиях повседневной клинической практики: исследование TOLERANCE . . . № 8 (38–45)
Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., Рудоманов О.Г., Путылина А.С. (от имени исследователей)
Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование ПЕРСПЕКТИВА (часть I) . . . . № 6 (47–56)
Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Соловьева Е.Ю., Сусеков А.В.
Рандомизированное исследование ЭСКАДРА. Часть 1: гиполипидемическая эффективность, безопасность и переносимость эзетимиба, начальных доз оригинальных статинов и комбинации эзетимиба с начальными дозами статинов у больных ишемической болезнью сердца и гиперлипопротеидемией . . . . . №6 (74–82)
Макароунас-Киршманн К. и соавт.
Результаты мета-анализа, сравнивающего переносимость лерканидипина и других дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов . . . . . № 6 (63–73)
Шальнова С.А., Деев А.Д., Киселева Н.В.
Эффективность и безопасность аторвастатина у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Вновь вернемся к результатам российского исследования ОСКАР 2006 . . . . . № 6 (57–62)

ОКС и инфаркт миокарда
Барбараш О.Л., Васильева О.А., Тавлуева Е.В., Зыков М.В., Моисеенков Г.В., Барбараш Л.С.
Гендерные особенности применения реперфузионной терапии у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST . . . . . № 8 (12–16)
Попонина Т.М., Попонина Ю.С.
Современные возможности профилактики тромботических осложнений у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в реальной клинической практике (часть I) . . . . . № 8 (4–11)

Многоцентровые клинические исследования
Карпов Ю.А.
Программа ОРИГИНАЛ: предпосылки и дизайн . . . . . № 1 (79–85)
Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В., Шальнова С.А., Калинина А.М., Сафарян А.С., Деев А.Д.
Результаты многоцентрового исследования НОКТЮРН-2 у пациентов с неконтролируемой на предшествующей терапии артериальной гипертонией . . . . . № 1 (86–91)

Лечение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями
Инжутова А.И.
Миокардиальные цитопротекторы оказывают антиапоптотический эффект на эндотелиоциты сосудистой стенки . . . . . № 8 (29–32)

Клинический случай
Сафарова М.С., Ежов М.В., Лупанов В.П., Алексеева И.А., Матчин Ю.Г., Кухарчук В.В.
Инфаркт миокарда у молодого мужчины без классических факторов риска атеросклероза . . . . № 5 (86–90)
Табакьян Е.А., Акчурин Р.С., Заруба А.Ю., Власова Э.Е.
Успешное применение продолжительной гемофильтрации при контраст-индуцированной Нефропатии . . . . . № 5 (80–85)

Разное
Акатова Е.В., Суханова Е.Д., Николин О.П., Мартынов А.И.
Влияние терапии алпразоламом на качество жизни и синдром вегетативной дисфункции у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана . . . . . № 1 (64–68)

Искендеров Б.Г., Петрова Е.В., Максимов Д.Б., Каменева О.А.
Тревожные расстройства и качество жизни у больных с искусственным водителем ритма сердца . . . . . № 1 (69–73)
Мычка В.Б., Кузнецова И.В., Кириллова М.Ю., Войченко Н.А., Балахонова Т.В., Федорович А.А., Юренева С.В., Акарачкова Е.С., Сметник В.П., Чазова И.Е.
Женский вопрос в кардиологии . . . . . № 4 (71–80)
Хидирова Л.Д., Вохминцева Л.В., Маянская Н.Н., Маянская С.Д., Шарапов В.И.
Особенности воспалительной реакции при экспериментальном некоронарогенном метаболическом инфаркте миокарда . . . . . № 1 (74–78)

Мнение по проблеме

Аверков О.В.
Ацетилсалициловая кислота как антитромбоцитарное средство: какие лекарственные формы препарата предпочтительны с позиций доказательной медицины? . . . . . № 2 (61–68)
Гиляров М.Ю., Сулимов В.А.
Дронедарон — антиаритмический препарат, позволяющий наметить новые цели в лечении больных с фибрилляцией предсердий . . . . . № 6 (102–108)
Горбунов В.М.
Проблемы приверженности больных, перенесших инфаркт миокарда, профилактическому приему ацетилсалициловой кислоты. Результаты исследования АСТ . . . . . № 5 (95–101)
Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Метельская В.А.
Роль оксида азота в формировании эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете . . . . № 8 (63–68)
Драпкина О.М.
Трудности ведения пациента с артериальной гипертензией высокого риска. Фокус на диастолическую сердечную недостаточность . . . . . № 3 (111–117)
Ефремушкин Г.Г., Филиппова Т.В., Денисова Е.А.
Гемодинамика в магистральных артериях больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста . . . . . № 2 (74–79)
Жернакова Ю.В., Мычка В.Б., Чазова И.Е.
Место комбинированной терапии в лечении больных с метаболическим синдромом . . . . № 4 (101–106)
Земцовский Э.В., Малеев Э.Г., Рева С.В.
Пролапс митрального клапана: «много шума из ничего» или реальная и нерешенная проблема? . . . . . № 8 (69–74)
Козлова Т.В., Таратута Т.В., Аксенова М.Б., Хлевчук Т.В.
Взаимодействие альтернативной терапии с варфарином: что необходимо . . . . . № 3 (106-110)
Леонова М.В.
Клиническая фармакология комбинации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция: преимущества комбинации периндоприла аргинина и амлодипина . . . . . № 8 (55–62)
Лякишев А.А., Семенова А.Е., Миклишанская С.В., Кухарчук В.В.
Перспективы применения эзетимиба в кардиологической практике . . . . . № 7 (86–89)
Маколкин В.И.
Возможно ли улучшение вторичной профилактики ишемической болезни сердца? . . . . . № 1 (92–96)
Маколкин В.И.
Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертонии: фокус на комбинацию трандолаприла и верапамила . . . . . № 4 (95–100)
Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С.
Новые возможности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в клинической практике . . . . . № 5 (91–94)
Небиеридзе Д.В., Мелия А.
Пациенты высокого риска: современная стратегия лечения . . . . . № 6 (97–101)
Остроумова О.Д., Максимов М.Л.
Место ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении артериальной гипертонии у различных групп пациентов . . . . . № 7 (90–96)
Самадов Ш.Х., Кокшенева И.В.
Механизмы повреждения миокарда при операциях коронарного шунтирования . . . . . № 8 (75–80)

Самородская И.В.
Оценка потребности населения в дорогостоящих вмешательствах: существуют ли надежные критерии? . . . . . № 8 (81–85)
Соболева Г.Н., Федулов В.К., Карпов Ю.А.
Дисфункция артериального эндотелия и ее значение для оценки прогноза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями . . . . . № 2 (69–73)
Строева М.В., Мамедов М.Н.
Прогностическая значимость метаболических эффектов антигипертензивных препаратов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета . . . . . № 2 (80–85)
Толпыгина С.Н., Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Киселева Н.В.
Как проводятся Российские клинические исследования в кардиологии . . . . . № 6 (88–91)
Фомин И.В.
Тиазидные диуретики: 50 лет истории или взгляд в будущее . . . . . № 4 (88–94)
Шальнова С.А.
Мониторинг показателей сердечно-сосудистого здоровья населения России. Значение для практики . . . . . № 6 (83–87)
Шарвадзе Г.Г., Мамедов М.Н., Поддубская Е.А., Курбатов Д.Г.
Является ли эректильная дисфункция маркером сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом? . . . . . № 7 (79–85)

Методы исследования

Рябыкина Г.В., Вишнякова Н.А., Блинова Е.В., Кожемякина Е.Ш., Соболев А.В., Британов А.Н.
Возможности метода дисперсионного картирования ЭКГ для оценки распространенности сердечно-сосудистых заболеваний . . . . . № 3 (98–105)

Обзоры

Агеев Ф.Т.
Современная концепция диастолической сердечной недостаточности . . . . . № 7 (97–104)
Волков В.С., Тофило А.П.
Этиологические и патогенетические факторы первичной артериальной гипертонии . . . . . № 7 (105–111)
Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р., Плавунов Н.Ф., Филатов А.В., Орлов В.С., Филиппо Д.В., Терещенко С.Н.
Применение антигипертензивного препарата комбинированного действия урапидила в клинической практике . . . . . № 1 (107–112)
Гарганеева А.А.
β-адреноблокаторы в кардиологической практике . . . . . № 5 (107–114)
Горбунов В.М.
Самоконтроль артериального давления в современной медицинской практике . . . . . № 6 (121–135)
Джанашия П.Х., Могутова П.А., Потешкина Н.Г.
Современный взгляд на проблему диабетической кардиомиопатии . . . . . № 2 (108–114)
Ермакова О.В., Кокурина Е.В., Кучерявая Н.Г., БочкареваЕ.В.
Антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца . . . . . № 1 (97–106)
Казанцева Т.А., Раджан Раджеш, Ефремовцева М.А., Александрия Л.Г., Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С.
Анемия и хроническая сердечная недостаточность . . . . . № 4 (116–123)
Кахраманова С.М., Бахшалиев А.Б., Насруллаев Н.С.
Вариабельность сердечного ритма при гипертонической болезни . . . . . № 8 ((96-101))
Козиолова Н.А.
Комбинированная липид-корригирующая терапия: выбор стратегии и тактики . . . . . № 4 (107–115)
Латфуллин И.А., Ким З.Ф.
Синдром Тако-цубо . . . . . № 6 (109–120)
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 . . . . . № 2 (115–124)
Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е.

Новые возможности в лечении больных с легочной артериальной гипертензией:
Европейские рекомендации 2009 года . . . . . № 2 (86–99)
Назарова К.А., Хилькевич О.В., Киякбаев Г.К., Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С.
Факторы периоперационного сердечно-сосудистого риска и пути его снижения у больных
ишемической болезнью сердца при чрескожных коронарных вмешательствах. . . . . .№ 8 (86-95)
Осипова И.В., Антропова О.Н., Зальцман А.Г.
Особенности патогенеза и клинического течения артериальной гипертонии на рабочем месте . . .№ 5 (102–106)
Сивков А.С., Пауков С.В., Кукес В.Г., Сивков С.И.
Применение статинов в клинической практике . . . . . № 2 (100–107)
Сусеков А.В.
Регрессия атеросклероза при терапии статинами . . . . . № 7 (112–117)

Юбилеи

К 70-летию со дня рождения академика Лео Антоновича Бокерии . . . . . № 1 (113–114)
К 60-летию со дня рождения профессора Юрия Исаевича Гринштейна . . . . . № 5 (127)

К 65-летию Великой победы

Голиков А.П.
А.Л. Мясников — Главный терапевт Военно-морского флота России. Его роль в Великой
Отечественной войне 1941-45 гг. (ко дню 65-летия Великой Победы) . . . . . № 5 (115–117)

Некрологи

Памяти профессора Лидии Викторовны Чазовой . . . . . № 4 (124)

Информация

Информационное письмо
Новый алгоритм антиангинальной терапии больных стабильной стенокардией. . . . . № 1 (115–117)
План мероприятий Всероссийского научного общества кардиологов на 2010 год . . . . . № 1 (118)
Информационное письмо. Российский национальный конгресс кардиологов
5-7 октября 2010г, г. Москва . . . . . .№ 1 (119–121),
. . . . . № 2 (125–127),
. . . . . № 3 (121–123),
. . . . . № 4 (125–127)
Правила публикации авторских материалов в научно-практическом, рецензируемом
журнале “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” . . . . . № 1 (122–123)
Эноксапарин натрия зарегистрирован в России по новому показанию к применению —
лечению пациентов с острым инфарктом миокарда . . . . . № 3 (118–119)
Пост-релиз. Кардиологи России о “делах сердечных” . . . . . № 2 (120)
Концевая А.В.
Российско-индийский эпидемиологический проект . . . . . № 5 (118–119)
Масленникова Г.Я.
Отчет о научно-образовательном форуме «Профилактическая Кардиология 2010» . . . . . № 5 (120–122)
Информационное письмо. Российский национальный конгресс “Человек и Лекарство”
14 апреля 2010г, г. Москва . . . . . № 5 (123–126)
Информационное письмо Российского медицинского общества по артериальной
гипертонии (РМОАГ). Экспертный совет «Перспективы применения нового
препарата Престанс» . . . . . № 7 (118–123)
Во Всероссийском научном обществе кардиологов создана
Рабочая группа молодых кардиологов . . . . . № 8 (102)

ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

ФОРМА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ (АСК)	МЫ ДУМАЕМ...	НА САМОМ ДЕЛЕ!
Покрытая кишечнорастворимой оболочкой (Аспирин® Кардио)	Нет особых отличий от обычной формы по переносимости	**При длительной терапии:** **на 72%** достоверно снижает количество жалоб на изжогу, **на 81%** уменьшает боли в желудке и устраняет чувство переполнения[1]
Буферная (содержит антациды, например, гидроксид магния)	Антацидный компонент снижает риск ульцерогенного действия кислоты на слизистую желудка	Количество антацида в современных буферных формах недостаточны для изменения pH желудочного сока Доза антацида должна быть **в 40 раз** больше[2] Повреждение слизистой оболочки желудка сопоставимо с применением обычной формы[3]
Обычная	Вызывает раздражение слизистой желудка, диспепсические расстройства	Высокая вероятность раздражения слизистой желудка, особенно у пациентов с факторами риска[4]

АСПИРИН® КАРДИО в кишечнорастворимой оболочке УЛУЧШАЕТ ПЕРЕНОСИМОСТЬ СО СТОРОНЫ ЖКТ при переводе с обычной АСК[1]

1. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft fr Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Z Kardiol 2003, 92: 501-21. **2.** Dammann HG. Gastroduodenal tolerability profile of low-dose enteric-coated ASA.Gastroenterol Int. 1998,11:205-16. **3.** Petroski D. Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. Clin Ther. 1993,15(2):314-20. **4.** Banoob DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric- versus nonenteric-coated aspirin. Ann Pharmacother. 2002,36(1):163-6.

ЗАО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2
Тел.: 8 (495) 231-1200; факс: 8 (495) 231-1202