

Всероссийское научное общество кардиологов

Государственный научно-исследовательский
центр профилактической медицины



КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

№ 1, 2005

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал

Всероссийское Научное Общество
Кардиологов

Государственный научно-
исследовательский центр
профилактической медицины
МЗ и СР России

Адрес редакции:

110990, Москва, Петроверигский пер-к, 10;
т/ф.: (095) 921 93 02; (095) 921 00 93
e-mail: oganov@online.ru

WWW-страница:

www.cardiosite.ru/vnok/ctp-journal

Журнал включен в перечень изданий,
рекомендованных Высшей Аттестационной
Комиссией

Подписной индекс каталога Роспечать: 81197

Подписные индексы Российского
медицинского каталога:

КМ3515 - полугодовая для медработников
КМ3516 - полугодовая для медучреждений

Зарубежная подписка. To enter subscription it is necessary
to address to one of the partners of JSC «МК-Periodica» in
your country or to JSC

«МК-Periodica» directly: Russia, 129110

Moscow; 39, Gilyarovsky Street,

tel. +7 (095) 281-91-37; 281-97-63;

fax. +7 (095) 281-37-98,

e-mail: info@periodicals.ru, http://www.periodicals.ru

Издатель:

ООО «Силицея-Полиграф»

Адрес издательства:

115478, Москва, а/я 509;

тел. (095) 323-53-88; факс. (095) 324-22-34;

email: nauka@rinet.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: 5 000

Периодичность: раз в два месяца

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

Том 4

1'2005

Редакционная коллегия:

Главный редактор журнала
Р.Г. Оганов (Москва)

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

Ответственный редактор номера
Д.В. Небиеридзе (Москва)

Ответственный секретарь
Д.В. Небиеридзе (Москва)

Члены редколлегии
Ю.И. Бузиашвили (Москва)
Э.Г. Волкова (Челябинск)
В.Л. Габинский (Атланта, США)
А.С. Галявич (Казань)
А.П. Голиков (Москва)
Ю.И. Гринштейн (Красноярск)
А.Д. Деев (Москва)
П.Я. Довгалецкий (Саратов)
Л.И. Кательницкая (Ростов-на-Дону)
В.В. Кухарчук (Москва)
А.И. Мартынов (Москва)
С.Ю. Марцевич (Москва)
С.В. Недогода (Волгоград)
Л.И. Ольбинская (Москва)
Симонова Г. И. (Новосибирск)
И.Г. Фомина (Москва)
И.Е. Чазова (Москва)
С.А. Шальнова (Москва)
Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)

Ответственный за перевод
О.В. Вихирева (Москва)

Редактор
Н.В. Киселева (Москва)

Корректор
Л.Л. Чекрыгина (Москва)

© КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Содержание

Передовая статья

Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г.

Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции

Оригинальные работы

Эпидемиология и профилактика

Токарев С.А., Буганов А.А., Уманская Е.Л.

Эпидемиологическая оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей на Крайнем Севере

Артериальная гипертензия

Глезер М.Г., Тхостова Э.Б., Демидова М.А., Белоусов Ю.Б.
Моэксиприл при артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе

Лопатин Ю.М., Капланов Т.Д., Иваненко В.В.,
Рязанцева Н.В., Легкий А.В., Анисимова Л.П.

Влияние фиксированной комбинации периндоприла и индапамида на ремоделирование сердца и сосудов у пациентов с артериальной гипертензией

Каримова Б.Ш., Елисеева М.Р., Курбанова Д.Р.,
Сирождидинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж., Хасанова Ф.М.

Эффективность эпросартана у больных эссенциальной артериальной гипертензией с учетом ремоделирования миокарда и полиморфизма гена рецептора I типа ангиотензина II

Ушакова С.Е., Концевая А.В., Княжевская О.В.,
Концевая Т.Б., Назарова О.А., Калинина А.М.

Эффект терапевтического обучения пациентов с артериальной гипертензией на приверженность лечению

Шилов А.М., Мельник М.В., Чубаров М.В.

Бисопролол и препараты магния при лечении артериальной гипертензии

Ольбинская Л.И., Белов А.А., Юсупова А.О.

Клинические, кардиогемодинамические и респираторные эффекты ингибитора ангиотензин-превращающего фермента цилазаприла у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Ишемическая болезнь сердца

Арабидзе Г.Г.

Связь липопротеина(а) и аполипопротеина В как факторов риска с заболеваемостью ишемической болезнью сердца и развитием острого инфаркта миокарда

Кратнов А.Е., Углов Е.С.

Состояние кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и развитие нефропатии у больных острым коронарным синдромом и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа

Contents

Leading article

4 Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R.G.

Factors influencing cardiovascular mortality in Russian population

Original articles

Epidemiology and prevention

10 Tokarev S.A., Buganov A.A., Umanskaya E.L.

Epidemiological evaluation of cardiovascular risk factors in children living at the Far North

Arterial hypertension

14 Glezer M.G., Tkhostova E.B., Demidova M.A., Belousov Yu.B.
Moexipril in postmenopausal women with arterial hypertension

20 Lopatin Yu.M., Kaplanov T.D., Ivanenko V.V., Ryazantseva N.V., Legky A.V., Anisimova L.P.

Influence of fixed combination perindopril and indapamide on heart and vascular remodeling in hypertensive patients

26 Karimova B.Sh., Eliseeva M.R., Kurbanova D.R., Sirozhiddinova N.Z., Abdullaeva G.Zh., Khasanova F.M.
Anti-remodeling efficacy of eprosartan in patients with essential hypertension, and gene polymorphism of angiotensin II type 1 receptors.

32 Ushakova S.E., Kontsevaya A.V., Knyazhevskaya O.V., Kontsevaya T.B., Nazarova O.A., Kalinina A.M.
Therapeutic education and treatment compliance in hypertensive patients

36 Shilov A.M., Mel'nik M.V., Chubarov M.V.
Bisoprolol and magnesium medications in arterial hypertension treatment

42 Olbinskaya L.I., Belov A.A., Yusupova A.O.
Clinical, cardio-hemodynamical, and respiratory effects of ACE inhibitor cilazapril in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease

Ischemic heart disease

49 Arabidze G.G.
Lipoprotein(a) and apolipoprotein B as risk factors in coronary heart disease and acute myocardial infarction development

56 Kratnov A.E., Uglov E.S.
Neutrophils' redox regulation and nephropathy development in patients with acute coronary syndrome and Type 2 diabetes mellitus

Довголис С.А., Кучерова И.Ю., Козлов Э.А., Фомина И.Г.
Кальцификация клапанов сердца у больных ишемической болезнью сердца

Закирова А.Н., Перевалов А.В., Закирова Н.Э.
Влияние пробуккола и ципрофибрата на перекисное окисление липидов, реологические свойства крови и течение стенокардии

Разное

Мурзабекова Л.И., Орлов В.А.
Влияние различных клинических факторов на отдаленные результаты хирургической коррекции пороков сердца путем протезирования клапанов

Автандилов А.Г., Аметов А.С., Аушева А.К., Болотцева А.К.
Динамика липидного спектра и циркадных ритмов артериального давления у больных с ожирением и артериальной гипертензией при лечении орлистатом и его комбинацией с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента

Лекция

Гуревич М.А.
Особенности патогенеза и лечения сердечной недостаточности при дилатационной кардиомиопатии

Обзоры литературы

Маколкин В.И.
Новые возможности в лечении ишемической болезни сердца

Зарубежная информация

Сорокин Е.В.
Конгресс Европейского Кардиологического Общества в 2004г. Краткий обзор и основные результаты

Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам
Документ о соглашении экспертов по блокаторам β -адренергических рецепторов

Опечатка

Информация

К сведению авторов

62 Dovgolis S.A., Kucheroval I.Yu., Kozlov E.A., Fomina I.G.
Heart valve calcification in patients with coronary heart disease

66 Zakirova A.N., Perevalov A.V., Zakirova N.E.
Probucol and ciprofibrate effects on lipid peroxidation, blood rheology, and angina pectoris clinical course

Miscellaneous

72 Murzabekova L.I., Orlov V.A.
Various clinical factors' influence on long-term results of valve prosthetic surgery in heart valve disease

78 Avtandilov A.G., Ametov A.S., Ausheva A.K., Bolotseva A.K.
Dynamics of lipid profile and circadian pressure rhythms in patients with obesity and arterial hypertension, treated with orlistat and its combination with ACE inhibitors

Lecture

83 Gurevich M.A.
Pathogenesis and treatment of heart failure in dilated cardiomyopathy

Review articles

90 Makolkin V.I.
New perspectives in coronary heart disease management

International information

96 Sorokin E.V.
The European Society of Cardiology Congress 2004. Brief review and principal results

99 The task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology
Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers

125 Erratum

125 Information

128 Information for authors

Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции

С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Р.Г. Оганов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и МП РФ. Москва, Россия

Factors influencing cardiovascular mortality in Russian population

S.A. Shalnova, A.D. Deev, R.G. Oganov

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia.

По результатам исследований, проводимых в ГНИЦ профилактической медицины в разные годы, представлены данные о распространенности основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции; изучена их роль в суммарной сердечно-сосудистой смертности, смертности от ишемической болезни сердца и мозгового инсульта. Изложены доказательства, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний напрямую зависит от количества факторов риска, имеющих у пациента.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, атеротромбоз, факторы риска, смертность.

According to the results of prospective studies performed at the State Research Center for Preventive Medicine, the data on main cardiovascular risk factors prevalence, their role in total cardiovascular mortality, coronary heart disease and stroke mortality in Russian population are presented. It is demonstrated that cardiovascular mortality is directly associated with the quantity of risk factors in an individual patient.

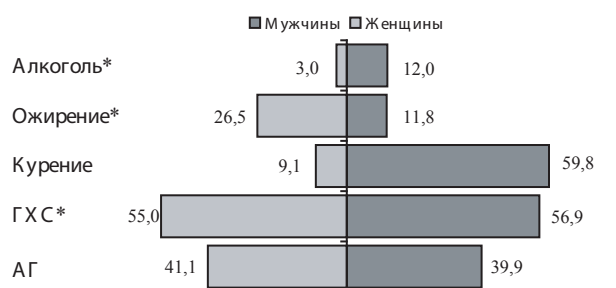
Key words: Cardiovascular disease, atherothrombosis, risk factors, mortality.

Широкое распространение во всем мире во второй половине XX века сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) послужило поводом рассматривать их как «эпидемию ССЗ», которая и в настоящее время существенно не изменилась. ССЗ, более чем две трети которых составляют ишемическая болезнь сердца (ИБС), мозговой инсульт (МИ) и заболевания периферических артерий, обусловленные атеросклерозом, остаются ведущей причиной смертности во всем мире [1]. В 2001г в мире на долю ССЗ пришлось треть от общей смертности [1,2]. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения ежегодно от ССЗ умирают > 16 млн. человек [2]. Распространенность ССЗ увеличивается в связи со старением населения, изменением образа жизни, и она все больше захватывает развивающиеся страны. Ожидается, что к 2020г число смертей от ССЗ достигнет во всем мире ~25 млн. в год; почти половину из них составит смертность от ИБС [2].

В России смертность от ССЗ занимает 56% в структуре общей смертности, из которых

80% составляют болезни атеросклеротического генеза [3]. К сожалению, страна занимает одно из первых мест среди развитых стран мира по смертности от ССЗ и демонстрирует увеличение этого показателя в динамике, начиная с середины 60-х годов прошлого столетия. В странах Западной Европы, напротив, наблюдается постоянная тенденция к снижению смертности от ССЗ [4]. В качестве примера можно привести показатели смертности от МИ в 1997г для трудоспособного населения некоторых стран Европы (таблица 1). Российские мужчины умирают от МИ в 8,5 раз чаще, чем французы, в 6 раз чаще, чем австрийцы и в 2 раза чаще, чем литовцы. Аналогичная картина наблюдается при сравнении смертности от МИ среди женщин.

Результатами многих экспериментальных, патоморфологических и клинических исследований убедительно доказано, что в основе прогрессирования атеросклероза и его осложнений лежит общий анатомический субстрат в виде атеросклеротической бляшки с разрывами ее поверхности и формированием внутрисосу-



Примечание: *Алкоголь — > 168 г чистого этанола в неделю для мужчин и >84 г для женщин; Ожирение — ИМТ > 29,0; ГХС — >190 мг/дл

Рис. 1. Распространенность основных ФР среди мужчин и женщин России.

дистого тромба (атеротромбоз) [5-7]. Атеротромбоз — прогрессирующий, генерализованный процесс, характеризующийся внезапным разрывом атеросклеротической бляшки, что приводит к активации тромбоцитов, формированию тромба и развитию жизнеугрожаемых осложнений, таких как инфаркт миокарда (ИМ), МИ или сердечно-сосудистая смерть [8]. Известно, что в этом процессе могут участвовать одновременно несколько сосудистых бассейнов [9,10]. По российским данным международного, многоцентрового исследования AGATHA (A Global ATHerothrombosis Assessment) во врачебной практике выраженное атеросклеротическое поражение сосудов более чем в одной области (учитывались поражения коронарных, церебральных и периферических сосудов) зарегистрировано у 35,7% больных. Авторы отмечают, что сочетанный атеросклероз сосудов нескольких органов в российской популяции распространен чаще, чем в индустриально развитых странах Европы и Северной Америки. Более чем у половины больных присутствуют факторы риска (ФР) ССЗ [11]. В недавно опубликованном, крупном, международном исследовании 52 стран по изучению ФР, ассоциированных с ИМ (INTERHEART), в котором участвовали Российские центры, была проанализирована роль 9 потенциально модифицируемых ФР: артериальной гипертензии (АГ), курения, диабета (СД), абдоминального ожирения (АО), недостаточного потребления овощей и фруктов, низкой физической активности (ФА), чрезмерного потребления алкоголя, отношения Апо-В/АпоА-I (показатель, отражающий нарушения липидного обмена), психосоциальных факторов. Ассоциируемые с этими факторами, риски являются общими

для всех географических регионов и этнических групп; с ними связано 90% всех случаев развития ИМ [12]. Важным выводом из этого исследования является то, что модификация ФР должна быть одинаково эффективной для мужчин и женщин всех возрастов, географических регионов и этнических групп, что служит краеугольным камнем для профилактики ССЗ, несмотря на различия в распространенности этих ФР.

В настоящее время известно много ФР атеротромбоза, включая как классические ФР, этиологически связанные с заболеванием, так и вновь открытые [8]. В отчете ВОЗ за 2002г. указано, что три основных ФР — АГ, гиперхолестеринемия (ГХС) и курение или их комбинации, ответственны за > 75% всей сердечно-сосудистой смертности [1].

На рисунке 1 отражена распространенность основных ФР среди российских мужчин и женщин > 30 лет. Поведенческие ФР, АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) регистрировались при обследовании Российской представительной выборки населения [13]; содержание общего холестерина (ОХС) — в исследовании Российских липидных клиник Москвы и Санкт-Петербурга, которое являлось частью Российско-Американского сотрудничества по проблеме «Патогенез атеросклероза» [14]. Материал и методы опубликованы ранее [13,14]. У мужчин и женщин чаще наблюдались повышенный уровень ОХС и АГ: у более половины всех обследованных уровень ОХС > 190 мг/дл; 42,5 млн. человек имеют повышенное АД. Россия относится к странам с наиболее высокой распространенностью АГ и в этом может соперничать только с некоторыми странами СНГ, например, Украиной, и afroамериканским населением США [15].

Таблица 1

Коэффициенты смертности от МИ на 100 тыс. населения в возрасте до 65 лет некоторых стран Европы 1997г
(стандартизовано по возрасту)

Страна	Мужчины	Женщины
Франция	9,8	4,9
Австрия	14,1	8,2
Литва	36,6	22,1
Венгрия	53,4	34,4
Болгария	70,0	34,5
Россия	84,8	46,1

Отмечена значительная распространенность курения среди мужского населения (63,1%) по сравнению со странами Европы, где этот показатель составляет только 42%. Вместе с тем, доля курящих женщин в России значительно меньше — 9,1% vs 28% в европейских странах [16]. Несмотря на то, что уровень курения среди мужчин снижается в ряде государств Северной и Западной Европы, его распространенность среди молодых женщин продолжает увеличиваться [17], что весьма характерно и для россиянок [13]. В США, начиная с 1955г, частота курения прогрессивно снижалась; среди мужчин она сократилась наполовину, тогда как среди женщин только на одну треть, что связано с ростом распространенности курения среди женщин < 30 лет. К 1996г там курили ~27% мужчин > 18 лет и 22% женщин [18].

Ожирение — индекс массы тела (ИМТ): вес в кг/рост в м² >29, среди населения России наблюдалось у каждой пятой женщины и только у 11,8% мужчин. В США в последнюю декаду прошлого века доля лиц с ожирением (ИМТ ≥ 30) выросла с 12,0% в 1991г до 17,9% в 1998г, почти достигая показателей в России [19].

Изучение распространенности ФР — первый шаг в оценке их вклада в смертность от ССЗ. Был проведен анализ относительного риска (ОР) смертности от основных ССЗ, включая смертность от ИБС и МИ по результатам когортных исследований, выполненных в разные годы в ГНИЦ ПМ. В анализ были включены результаты обследования 11132 мужчин и 5744 женщин [13,14]. Время наблюдения за смертностью составило максимально 27 лет (в среднем 18 лет) для мужчин и 22 года (в среднем 16 лет) для женщин.

Повышенные систолическое АД (САД) и/или диастолическое АД (ДАД) четко ассоциируются с увеличением риска ССЗ. Следует отметить, что 60–80% смертности от МИ в рос-

сийской популяции связано с повышенным АД [20]. Смертность от МИ у лиц с АГ возрастает в 2,8 и 2,4 раза соответственно у мужчин и женщин по сравнению с лицами с нормальным АД. Смертность от ИБС почти в 2 раза выше при АГ по сравнению с артериальной нормотонией (таблица 2). Следует отметить, что показатели смертности от ССЗ повышаются по мере увеличения АД. Аналогичные данные были получены в зарубежных исследованиях. Beaglehole R, et al, 1985 в проведенном в Новой Зеландии исследовании показали, что среди лиц с повышенным АД смертность от ССЗ почти в 2 раза выше по сравнению с теми, кто имеет нормальное АД [21]. В мета-анализе 9 проспективных исследований с участием 420 тыс. человек и оценкой 4850 случаев ИБС продемонстрировано, что повышение в популяции ДАД на 7 мм рт.ст. увеличивает риск возникновения ИБС на 27%, МИ на 42% [22].

В настоящее время доказано, что курение повышает риск развития ИБС [23]. Вдыхание сигаретного дыма негативно действует на факторы свертывания, функцию тромбоцитов и другие показатели, вовлеченные в процесс атеротромбоза [24,25]. Курение может непосредственно влиять на функцию эндотелиальных клеток, снижая их способность продуцировать или выделять простагландин и, таким образом изменять агрегацию тромбоцитов и сосудистый тонус [26]. По результатам анализа, выполненного авторами, установлено, что смертность от ИБС у курящих мужчин и женщин в 2 и более раза выше, чем у никогда не куривших (таблица 1). В исследовании Российских липидных клиник получено подтверждение негативной роли курения для смертности от ССЗ [27]; при этом смертность растет с увеличением числа выкуриваемых сигарет; женщины более уязвимы для курения, чем мужчины. Для сокращения продолжительности жизни мужчины

Таблица 2

Смертность от ССЗ у мужчин и женщин в возрасте ≥ 30 лет. ОР (95% ДИ)

Фактор	Мужчины			Женщины		
	ИБС	Инсульт	ССЗ	ИБС	Инсульт	ССЗ
АГ	1,9 (1,8-2,1)	2,8 (2,3-3,2)	2,1 (1,9-2,3)	1,9 (1,3-2,6)	2,4 (1,6-3,7)	2,1 (1,6-2,6)
Курение	2,4 (2,1- 2,7)	1,7 (1,4-2,1)	2,1 (1,9-2,3)	2,1 (1,4-2,1)	1,4 (0,8-2,4)	1,6 (1,2-2,3)
ГХС (>190 мг/дл)	1,4 (1,2-1,5)	1,1 (0,9-1,3)	1,3 (1,2-1,4)	1,2 (0,9-1,7)	1,4 (0,9-2,1)	1,2 (0,9-1,6)
ГХС(>250 мг/дл)	1,7 (1,6-2,1)	1,3 (1,0-1,6)	1,6 (1,4-1,8)	1,4 (1,0-2,0)	1,4 (0,9-2,3)	1,3 (1,0-1,7)
Ожирение	1,1 (0,7-1,8)	2,6 (1,4-4,8)	1,4 (0,9-2,0)	0,8 (0,4-1,5)	0,6 (0,6-1,3)	0,8 (0,5-1,2)
ИБС	4,6 (3,9-5,4)	2,6 (1,9-3,5)	4,1 (3,6-4,6)	3,2 (2,3-4,4)	2,4 (1,6-3,6)	2,9 (2,3-3,6)

на 1 год требуется выкуривание 3 сигарет в сутки, тогда как для женщин достаточно 2. Отчетливая зависимость между числом сигарет, выкуриваемых ежедневно, и риском фатальной и нефатальной ИБС продемонстрирована в исследовании NHS (Nurses Heart Study) [28]. Среди интенсивно курящих (> 25 сигарет в день) ОР составил 5,5 для фатальной ИБС, 5,8 – для нефатального ИМ и 2,6 – для сердечной недостаточности (СН). У женщин отсутствует безопасный уровень курения: мало курящие (1-4 сигареты в день) имели более чем в 2 раза больший риск фатальной ИБС.

Значение ХС в прогрессировании атеросклероза и его осложнений хорошо изучено в эпидемиологических – риск ССЗ увеличивается с повышением концентрации ХС, и в проспективных клинических исследованиях, которые продемонстрировали, что снижение содержания ХС достоверно уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений [29–31]. По результатам нашего исследования отмечается статистически значимая связь ГХС (по критерию > 190 мг/дл) у мужчин только для смертности от ИБС, но не для смертности от МИ. Различия в смертности от ССЗ для женщин с ГХС (по аналогичному критерию) и без нее статистически незначимы. Одновременно, при использовании более жесткого критерия – $\text{ХС} \geq 250$ мг/дл [33] смертность от ССЗ возрастает на 60% и 30% соответственно для мужчин и женщин, достигая статистической достоверности. При этом более выражено влияние ХС на смертность от ИБС. Возможно, показатель $\text{ХС}=190$ мг/дл весьма слабо связан со смертностью от ССЗ, что является особенностью

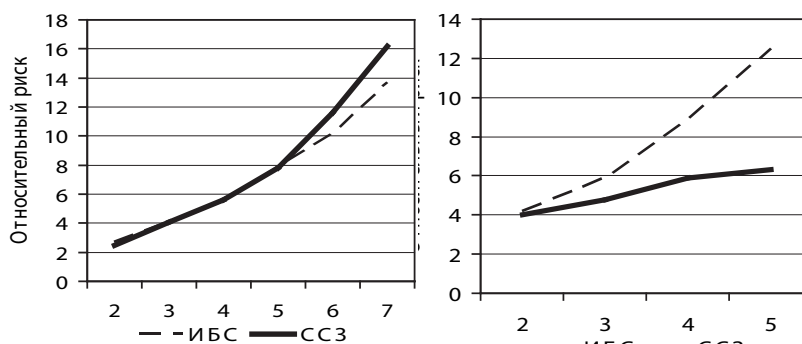


Рис. 2 Смертность от ССЗ в зависимости от количества ФР.

эпидемиологической характеристики нарушений липидного обмена в России. Очевидно, для российской популяции в настоящее время более значимыми ФР являются АГ и курение, которые в большей степени определяют прогноз смертности от ССЗ.

Роль ожирения в качестве независимого ФР ССЗ четко не установлена. Вместе с тем, в исследованиях часто используются разные критерии ожирения, поэтому сообщения об ассоциациях между ССЗ и ожирением противоречивы. Однако следует иметь в виду, что ожирение способствует развитию и прогрессированию таких состояний как АГ, СД, дислипидемия, метаболический синдром [32]. Ожирение является легко определяемым маркером риска; оно в 2,5 раза увеличивает смертность от МИ у мужчин. Влияние на остальные показатели смертности, как и у женщин, статистически незначимы.

Для сравнения был рассчитан риск смертности от ССЗ для больных ИБС, который в 3–4 раза выше, чем у лиц, лишенных этой патологии. После появления у человека признаков болезни или другой сосудистой патологии, связанных с атеросклерозом, ФР продолжают действовать, способствуя прогрессированию

Таблица 3

Медикаментозная терапия ФР ССЗ

Фактор риска или состояние	Препараты
АГ	7 классов антигипертензивных препаратов
ДЛП	Статины, фибраты, никотиновая кислота
Курение	Никотинозаместительная терапия, бупропион
Нарушенная толерантность к углеводам	Акарбоза
Ожирение	Орлистат, сибутрамин и др.
Гиперурикемия	Аллопуринол
Гипергомоцистеинемия	Фолиевая кислота, витамины B_{12} , B_6
Тромбогенные факторы	Ацетилсалициловая кислота, клопидогрель и др.
Воспаление	Противовоспалительные препараты

заболевания и ухудшая прогноз. У пациентов с клиническими проявлениями ИБС при любом уровне ФР прогноз значительно хуже, чем у асимптомных лиц. Поэтому коррекция ФР у больных ССЗ должна быть составной частью стратегии лечения.

При определении степени риска развития ССЗ необходимо учитывать, что большинство ФР взаимосвязаны, и при одновременном действии усиливают влияние друг друга, тем самым резко повышая суммарный риск. В практической деятельности врачам часто приходится иметь дело с пациентами, у которых одновременно присутствуют 2-3 и более ФР. Даже если уровень каждого из ФР повышен умеренно, риск развития ССЗ у такого пациента может быть высоким вследствие синергизма влияния этих факторов друг на друга. Поэтому, определяя риск развития ССЗ, следует учитывать все имеющиеся у данного пациента ФР, т.е. оценивать суммарный риск [33]. В настоящее время по результатам исследований ГНИЦ ПМ рассчитаны таблицы суммарного риска смертности от ССЗ для населения России с учетом образовательного статуса, т.к. уровень образования является мощным показателем, определяющим различия в смертности для России [34]. Мы провели анализ зависимости риска смертности от ССЗ от количества выявленных ФР: АГ, ЧСС, уровни ХС, ИМТ, ХС липопротеидов высокой плотности, статус курения и потребления алкоголя, образовательный ценз (рисунок 2). Оказалось, что среди мужчин есть лица с сочетанием всех указанных ФР, женщины имели максимум пять ФР из семи. Продemonстрировано, что по мере нарастания числа ФР

увеличивается риск смерти от ССЗ. Особенно это касается смертности от ИБС. Лица,отягощенные 5 ФР, умирают от ИБС в 12,5 раз чаще, чем лица без ФР. В настоящее время, можно определить суммарный риск с помощью калькуляторов, компьютерных программ или специальных таблиц.

Концепция ФР остается общепринятой стратегией профилактики в настоящее время. Европейским обществом кардиологов совместно со специалистами из других обществ разработаны рекомендации по профилактике ССЗ [33]. Цель этих рекомендаций — снизить частоту первичных и повторных клинических событий, связанных с ИБС, ишемическим МИ, поражением периферических артерий. Основное внимание уделяется профилактике нетрудоспособности и преждевременной смерти. Поэтому рекомендации посвящены в основном изменению образа жизни, контролю основных факторов сердечно-сосудистого риска, профилактическому применению различных лекарственных препаратов для предупреждения развития клинически выраженных ССЗ и их осложнений. Если не удастся понизить уровень ФР путем изменения образа жизни, можно использовать медикаментозную терапию. В таблице 3 представлены основные препараты, рекомендуемые для медикаментозной коррекции ФР ССЗ.

В заключение необходимо напомнить, что имеющихся научных данных и практического опыта достаточно для снижения смертности от ССЗ в России. Необходимо повсеместно внедрять их в практику здравоохранения.

Литература

1. World Health Organization. The World Health Report 2002: Reducing risks, Promoting healthy life. Geneva: World Health Organization; 2002.
2. American Heart Association. Statistical Fact Sheet — Population. International Disease Statistics. Dallas; Tex: American Heart Association; 2003.
3. Демографический ежегодник населения России. Госкомстат 2003.
4. Оганов Р.Г. Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск тер профил. 2002; 3: 4-8.
5. Fuster V, Fallon JT, Badimon JJ, Nemerson Y. The unstable atherosclerotic plaque: clinical significance and therapeutic intervention. Thromb Hemost 1997; 78(1): 247-55.
6. Davies MJ, Bland JM, Hangartner JRW, et al. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischaemic death. Eur Heart J 1989; 10: 203-8.
7. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Br Heart J 1985; 50: 127-34.
8. Atlas of atherothrombosis. Ed. E.J. Topol, Science Press Ltd 2004.
9. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med 1999; 340(1): 14-22.
10. Dormandy J, Mahir M, Ascady G, et al. Fate of the patient with chronic leg ischemia. J Cardiovasc Surg 1989; 30(1): 50-7.
11. Комаров А.Л., Панченко Е.П. от имени группы исследователей. Частота поражений различных сосудистых бассейнов и медикаментозное лечение больных с высоким риском атеротромботических осложнений (российские результаты международного исследования AGATHA. Кардиология 2004; 11: 39-44.

12. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study). *Lancet* 2004; 364: 937-52.
13. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России (по результатам обследования национальной представительной выборки). Автореф докт мед наук. Москва 1999.
14. Shestov D, Klimov A, Deev A, et al. Increase risk of coronary heart disease death in men with total and low-density lipoprotein cholesterol in the Russian Lipid Research Clinics Prevalence Follow-up study. *Circulation* 1993; 88(3): 846-53.
15. Cooper RS. Geographic pattern in hypertension: a global perspective. In *Hypertension Primer*. Ed. J.L. Izzo J and H.R. Black. AHA 2003.
16. Joossens L, Naett C, Howie C, Muldoon F. Tobacco and health in the European Union: An overview. European bureau for action on smoking prevention, Brussels 1994.
17. Hill C. Trends and implications of tobacco use. Lessons from French experience. *Tobacco and Health*. NY 1995; 121-7.
18. Cigarette smoking among adults--United States, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48: 993-6.
19. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, et al. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA* 1999; 282:1519-22.
20. Shalnova SA, Deev DA, Oganov GS, Zhukovsky GS. Arterial hypertension impact on mortality in Russia. *European Heart J* 1998, 19, (Abstract Suppl) XXth Congress of the European Society of Cardiology, August 22-26, 1998, P705.
21. Beaghole R, Jackson R. Coronary heart disease mortality, morbidity and risk factors trends in New Zealand. *Am J Cardiol* 1985; 72: 29-34.
22. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
23. Stokes J, Kannel WB, Wolf PA, et al. The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years: 30 year follow-up in the Framingham study. *Circulation* 1987; 75(Suppl V): V65-73.
24. Kannel W, D'Agostino R, Belanger A. Fibrinogen, cigarette smoking and the risk of vascular disease: insight from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1006-10.
25. Meade TW, Imeson J, Stirling Y. Effect of changing in smoking and other characteristics on clotting factors and the risk of CHD. *Lancet* 1987; 2: 986-8.
26. Nowak J, Murray J, Oates J, Fitzgerald G. Biochemical evidence of a chronic abnormality in platelet and vascular function in healthy individuals, who smoke cigarettes. *Circulation* 1987; 76: 6-14.
27. Оганов РГ, Деев АД, Жуковский ГС, Шальнова СА. Влияние курения на смертность от хронических неинфекционных заболеваний по результатам проспективного исследования. *Профил забол укреп здор* 1998; 3: 13-5.
28. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 1987; 317: 1303-9.
29. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
30. The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice. Blood Lipids and Coronary Heart Disease. Second Edition New York 2000.
31. Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen city heart study. *BMJ* 1994; 309: 11-5.
32. National Heart, Lung, and Blood Institute/National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. Bethesda: National Institutes of Health 1998; 1-228.
33. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Европейские рекомендации. *Кардиоваск тер профил* 2004; 3(4): 99-112.
34. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. *Кардиоваск тер профил* 2004; 4: 4-11.

Поступила 02/02-2005

Эпидемиологическая оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей на Крайнем Севере

С.А.Токарев, А.А. Буганов, Е.Л. Уманская

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Крайнего Севера РАМН. г. Надым, Россия

Epidemiological evaluation of cardiovascular risk factors in children living at the Far North

S.A. Tokarev, A.A. Buganov, E.L. Umanskaya

Research Institute for Far North Medical Problems, Russian Academy of Medical Sciences. Nadym, Russia.

Цель. Оценка распространенности основных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у детей и подростков Крайнего Севера.

Материал и методы. Обследованы 899 детей — учащихся школ г. Надыма. Используются эпидемиологические, статистические, лабораторные и инструментальные методы.

Результаты. Показана значительная распространенность большинства исследуемых ФР в детской и подростковой популяциях, оценена информированность детей и подростков о ФР, обозначены пути многофакторной профилактики ССЗ в ювенильном возрасте в условиях циркумполярного региона.

Заключение. Выраженная распространенность ФР ССЗ делает необходимым применение широкомасштабных, популяционных подходов к оздоровлению подрастающего поколения, что отражено в разработанной программе по многофакторной профилактике ССЗ в регионе.

Ключевые слова: эпидемиологическое исследование, дети и подростки, факторы риска, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

Aim. To evaluate the prevalence of cardiovascular risk factors in children living at the Far North.

Material and methods. The study involved 899 schoolchildren of Nadym City. Epidemiological, statistical, instrumental and laboratory methods were used.

Main results. High prevalence of most risk factors was observed in the examined population. Children's awareness on risk factors was assessed. The methods for complex prevention of cardiovascular risk factors in Circumpolar Region youngsters were defined.

Conclusion. High prevalence of risk factors, observed in the trial, determines the need for widely applicable, population-level strategies aimed on improving children's health. These strategies are included into the program of multi-factor cardiovascular prevention in Circumpolar Region.

Key words: Risk factors, prevention of cardiovascular diseases, children and adolescents, epidemiological survey.

В последние годы в Российской Федерации наблюдается прогрессивное увеличение заболеваемости и смертности от болезней органов кровообращения в детском и подростковом возрастах. За последние 5 лет частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличилась на 34%. Специалисты прогнозируют еще большее ухудшение медико-демографической ситуации в будущем, если не будут преодолены складывающиеся угрожающие тенденции роста и распространенности ССЗ [1,2].

На территории Ямало-Ненецкого автономного округа ССЗ распространены чаще, нежели

в средней полосе России, занимая первое место в структуре причин смертности взрослого населения [3,4]. За последнее время в Ямальском регионе для ССЗ характерны значительные темпы прироста как первичной заболеваемости — в 3,9 раза ($p < 0,01$), так и увеличение распространенности по данным углубленных медицинских осмотров и диспансеризации подростков [5].

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что большинство ССЗ начинаются в детском и подростковом возрастах [6]. Отсюда настоятельная потребность изучения факторов риска (ФР), которые являются одной из важнейших состав-

© Коллектив авторов, 2004

Тел./факс: (34995): 3-32-40

e-mail: pinicola@mail.ru

ляющих в эпидемиологии ССЗ и обеспечивают реальную возможность для обоснования и создания профилактического подхода и индивидуального прогнозирования [7].

Известно, что комплексное воздействие экстремальных климатогеографических и психо-социальных факторов в условиях высоких широт способствует увеличению функциональных нагрузок на организм и формированию у детей и подростков ряда достаточно устойчивых ФР ССЗ. Повышенное артериальное давление (ПАД), курение, дислипидемия (ДЛП), избыточная масса тела (МТ), низкая физическая активность (НФА), психо-эмоциональная напряженность, нарушение солевой чувствительности (НСЧ) вносят значительный вклад в формирование патологии сердечно-сосудистой системы [3,8-12].

Собственные наблюдения и результаты исследований показали, что существующая система сбора и анализа информации о ФР у детей и подростков связана с трудностями получения достоверных сведений из разрозненных и малочисленных источников, отсутствием единой базы данных, отражающей результаты мониторинга за всеми аспектами эпидемиологии ФР в регионе.

Целью работы явилась эпидемиологическая оценка распространенности основных ФР ССЗ у детей различных возрастных групп, проживающих в условиях Крайнего Севера.

Материал и методы

В исследованиях были использованы эпидемиологические, статистические, лабораторные — определение содержания общего холестерина (ОХС), α -холестерина (α ХС), триглицеридов (ТГ), β -липопротеидов (ВЛП), и инструментальные — антропометрические показатели, сфигмоманометрия, методы, психологическое тестирование с использованием модифицированного опросника Teylor J.

На предмет наличия таких ФР ССЗ, как ПАД, курение, ДЛП, избыточная МТ, НФА, НСЧ и высокая личностная тревожность (ВЛТ) в 1999 г. методом сплошной выборки обследованы 593 ребенка — учащиеся 9 классов школ г. Надыма в возрасте 14-15 лет (старшая возрастная группа). В 2003-2004 гг. аналогичным способом обследованы 306 детей-школьников в возрастном диапазоне 11-12 лет (младшая возрастная группа). Таким образом, общий объем исследования составил 899 детей, из них 49,4% мальчиков и 50,6% девочек.

В работе использованы следующие критерии ФР, разработанные в октябре-ноябре 1983 г. на Всесоюзном совещании в ВКНЦ АМН СССР, посвященном программе профилактики ФР хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ): за ПАД принимали показатели АД ≥ 90 перцентиль; курящими считались дети, выкуривающие одну сигарету в неделю и чаще; избыточную МТ диагностировали при значении индекса Кетле, рассчитанного по формуле — $\text{вес(кг)}/\text{рост}^2(\text{м})$, >25 ; НФА — при занятии физкультурой

только в рамках стандартной программы образовательного учреждения; ДЛП — при ОХС ≥ 200 мг/дл, величине α ХС < 40 мг/дл и/или уровне ТГ > 95 мг/дл. Данные психологического тестирования по методике Teylor J. определялись по результатам анкетного опроса подростков. В опросник входит 50 вопросов, совокупность ответов на которые оценивалась в баллах и трактовалась как низкий, средний или высокий уровни ЛТ. Вкусовая чувствительность к поваренной соли определялась по модифицированному методу Henkin RI, et al. 1963 [13], описанному Е.Н. Константиновым с соавт. 1983 [14]. За показатели ПСЧ принимали значения проб с NaCl, превышающие 0,32%.

Статистическая обработка данных произведена на ЭВМ Pentium-III с использованием табличного процессора Microsoft Excel XP.

Результаты и обсуждение

В процессе исследования обнаружено, что среди детей старшей возрастной группы только у 11,0% отсутствовали ФР ССЗ; в младшей возрастной группе ФР не найдены у 25,4% обследованных (рисунок 1).

У большинства детей младшей возрастной группы имел место один ФР ССЗ (40,6%), у 29,5% зафиксированы два ФР. Три и более ФР были обнаружены у 4,5% детей. Схожая тенденция отмечена в группе детей старшего возраста, где наибольший процент также приходился на детей с одним ФР — 39,1%, далее следовали дети с сочетанием двух ФР — 37,6%. С возрастом достоверно увеличивается число детей и подростков, имеющих три и более ФР — они составили 12,3% ($p < 0,001$), это прогностически неблагоприятный признак для детской популяции в целом.

ФР, наиболее распространенным в обеих возрастных категориях, явилась НФА — 67,6% в старшей и 41,7% в младшей группах (рисунок 2). У детей младшей возрастной группы показатели ВЛТ отмечены у 39,5% обследованных, одновременно аналогичные показатели имели более половины подростков из старшей возрастной группы (55,9%), что можно в какой-то мере объяснить ситуацией повышенного стресса в учебном процессе в выпускных классах. ДЛП явилась третьим по распространенности ФР — 38,4% в старшей и 18,5% в младшей группах, соответственно, ($p < 0,05$). Процент курящих в выборке учащихся 9 классов составил 35,6%; в младшей возрастной группе он был в 4,7 раза меньше — 7,5%, ($p < 0,001$). Наименее распространенными ФР в исследуемой популяции оказались избыточная МТ — 7,2% и 6,7% соответственно, ПАД — 2,9% и 3,1% соответственно, НСЧ — 2,9% и 1,4% соответственно.

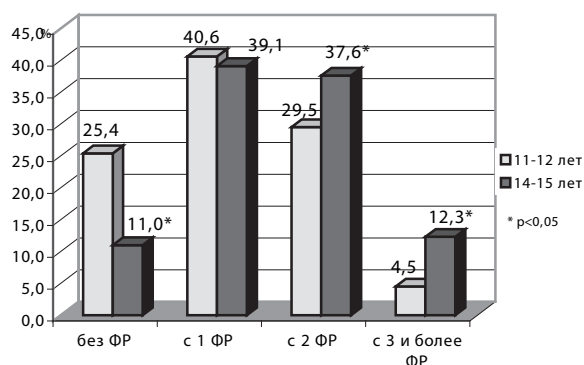


Рис. 1 Распространенность ФР ССЗ у детей различных возрастных групп

Следует отметить, что такие ФР ССЗ, как избыточная МТ, НФА и ПЛТ чаще встречались у девочек, а ПАД, курение и НСЧ — у мальчиков.

Исследуя сочетания ФР и их распространенность среди всех детей с ФР, обнаружили, что наиболее часто наблюдались сочетания: НФА + ДЛП, зафиксированные у 18,7% обследованных, вдвое чаще у девочек — 23,6% vs 12,1% у мальчиков ($p < 0,01$); НФА + курение, выявленные у 15,2% лиц с ФР; НФА + ДЛП + курение, обнаруженные в 8,3% случаев.

В формуле общественного здоровья большая роль отводится образу жизни человека, определенное влияние оказывают условия окружающей среды и в меньшей степени на здоровье влияет медицинское обеспечение.

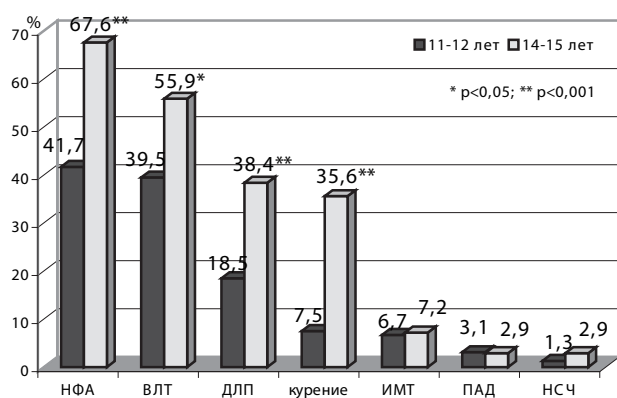


Рис. 2 Распространенность отдельных ФР ССЗ у детей различных возрастных групп

Изучалась информированность детей и подростков о наличии у них ФР и вредных привычек. В младшей возрастной группе 59,8% респондентов с ФР были информированы об угрозе для здоровья имеющих у них вредных привычек и не считали собственный образ жизни оптимальным. Результаты анкетирования девятиклассников показали, что большинство обследованных — 75,1%, из

числа имеющих ФР ССЗ, осознавали пагубность вредных привычек и были осведомлены о влиянии образа жизни на здоровье. Несмотря на столь высокий показатель информированности, распространенность ФР в группе старшего возраста оказалась выше, что свидетельствует о поверхностности знаний и о нежелании или неспособности подростков самостоятельно изменить свой образ жизни к лучшему.

Высокая распространенность ФР в настоящем исследовании указывает на необходимость применения широкомасштабных, популяционных подходов к оздоровлению подрастающего поколения. Основой такого подхода должны стать: широкое распространение знаний о здоровом образе жизни; обеспечение активной социальной поддержки детей и подростков; многофакторная профилактика ССЗ с учетом наибольшей распространенности у детей-северян модифицируемых ФР — НФА, ДЛП, курения, ВЛТ.

Весьма важным представляется оптимизация двигательной активности с целью устранения НФА — ФР, наиболее распространенного на Крайнем Севере, путем привлечения подростков в различные спортивные клубы и секции. В приполярных регионах и на Ямале, в частности, следует стремиться к максимальному улучшению организации, структуры и качества питания подростков, что позволит воздействовать сразу на несколько ФР ССЗ — избыточную МТ, ДЛП, ПАД. Также следует особое внимание уделять ликвидации такой вредной привычки и ФР ХНИЗ, как курение. Для этого школьников необходимо активно вовлекать в процесс обучения оздоровлению: дискуссии, беседы, конкурсы, ролевые игры, web-профилактика. Весьма важными представляются: убеждение в преимуществе здорового образа жизни; создание и поддержание у детей положительной мотивации. Необходимо проводить специальную подготовку медицинского персонала и преподавательского состава образовательных учреждений в регионе. Не следует забывать, что для детей и подростков информация о здоровом образе жизни должна быть максимально понятной и доступной.

Большинство детей-северян после достижения зрелости остаются жить в высоких широтах или возвращаются сюда после окончания иногородних высших учебных заведений для работы в нефтегазовой отрасли. В связи с этим перспективна идея создания единой информационной базы по ФР, которую могли бы использовать

как педиатрические службы, так и амбулаторно-поликлиническое звено, обслуживающее взрослое население, в т.ч. медико-санитарные службы крупных промышленных предприятий Ямальского региона. При такой организации обеспечивается принцип четкой преемственности, позволяющий достигнуть максимального эффекта в борьбе с ФР и способствующий в дальнейшем снижению заболеваемости и смертности населения Крайнего Севера.

Заключение

ФР ССЗ значительно распространены в детской популяции Крайнего Севера. Их можно обнаружить в целом у 85,5% обследованных детей и подростков. С возрастом распространенность ФР увеличивается.

Выявленные негативные тенденции требуют не только конкретных практических действий по

совершенствованию медицинского обслуживания. Необходимы новые знания о функциональном состоянии основных систем организма и их адаптивных возможностях в экстремальных условиях жизнедеятельности, что подчеркивает актуальность дальнейших исследований в области профилактической кардиологии и педиатрии.

С учетом значительной распространенности ФР ССЗ в популяции была разработана программа по оздоровлению подрастающего поколения и профилактике болезней органов кровообращения путем снижения основных ФР с учетом региональных циркумпольярных особенностей. В основе программы лежит популяционный подход к многофакторной профилактике ССЗ с раннего возраста. В настоящее время эта программа широко реализуется в Ямало-Ненецком автономном округе.

Литература

1. Баранов А.А., Щеплягина Л.А., Ильин А.Г. Подпрограмма «Здоровый ребенок» федеральной программы «Дети России». Права ребенка 2003; 1: 5-9.
2. Леонтьева И.В. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей. Вест аритмол 2000; 18: available from URL: <http://www.cor.neva.ru/vestnic/n18>.
3. Буганов А.А. Вопросы профилактической медицины в Ямальском регионе. Надым 2002.
4. Чибураев В.И., Грачева Я.Р., Платонова А.Г. и др. Санитарно-эпидемические проблемы северных регионов России. Здор нас среда обит 1998; 8: 11-4.
5. Токарев С.А. Здоровье и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний подростков Крайнего Севера. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2003.
6. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. Руководство для врачей: в 2 т. Москва «Медицина» 1987; 1: 448 с.
7. Александров А.А. Предупреждение сердечно-сосудистых заболеваний с детства — новый подход к профилактической кардиологии. Кардиология 1987; 9: 5-10.
8. Александров А.А., Розанов В.Б. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний с детства: подходы, успехи, трудности. Кардиология 1995; 7: 4-8.
9. Такова Е.И., Асеева С.И. Средние значения и распределение уровней артериального давления, связь со сроком пребывания на Севере у детей школьного возраста, живущих в Тюменском приполярье. Тер архив 2001; 1: 21-4.
10. Noz M, Man S, de Grobbee D, et al. Socioeconomic status and cardiovascular risk factors in children. CVD Epidemiology News letter: Council on Epidemiology. AHA 1990; 46: 43.
11. Tomei R, Rossi L, Consieglieri F, et al. An epidemiological survey of cardiovascular disease risk factors in 18-year-old males during their medical check-up at an Army recruiting center in the province of Verona. G Ital Cardiol 1995; 25(5): 575-90.
12. Bucholz K, Schorr U, Turan S, et al. Emotional irritability and anxiety in stress-sensitive persons at risk for essential hypertension. Psychother Psychosom Med Psychol 1999; 49: 284-9.
13. Henkin RI, Gill JR, Bartter FC. Studies on taste thresholds in normal men and in patients with adrenal cortical insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and of serum sodium concentrations. J Clin Invest 1963; 42: 727-35.
14. Константинов Е. Н., Некрасов А. А., Гундаров О. И. и др. Определение вкусовой чувствительности к поваренной соли в популяционных исследованиях. Бюл. ВКНЦ АМН СССР 1983; 1: 30-5.

Поступила 16/02-2004

Моэксиприл при артериальной гипертонии у женщин в постменопаузе

М.Г. Глезер*, Э.Б. Тхостова, М.А. Демидова, Ю.Б. Белоусов

Российский государственный медицинский университет. Москва;

*Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва, Россия

Moexipril in postmenopausal women with arterial hypertension

M.G. Glezer *, E.B. Tkhostova, M.A. Demidova, Yu.B. Belousov

Russian State Medical University. Moscow; * I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia.

Цель. Оценить клиническую эффективность, безопасность и влияние на органы-мишени моэксиприла у женщин в постменопаузальном периоде.

Материал и методы. В открытом, рандомизированном, несравнительном исследовании у 32 женщин (средний возраст $63,17 \pm 0,87$ года) с артериальной гипертонией (АГ) продолжительностью в среднем $10,4 \pm 2,3$ года в постменопаузе оценено влияние 16-недельной терапии моэксиприлом на артериальное давление (АД) офисное и при суточном мониторировании (СМАД), функцию сосудов и степень микроальбуминурии (МАУ) в утренней порции мочи.

Результаты. Целевых значений АД достигли 29 из 30 пациенток: 9 — на дозе моэксиприла 7,5 мг/сут, 13—15 мг/сут, 8 — при сочетании моэксиприла в дозе 15 мг с гидрохлортиазидом в дозе 12,5 мг, 2 — исключены из наблюдения в связи с побочными эффектами. Офисное АД снизилось со $164,33 \pm 1,45/94,50 \pm 0,89$ мм рт.ст. до $133,5 \pm 0,57/81,5 \pm 0,65$ мм рт.ст. При СМАД снизились дневные и ночные значения АД, уменьшилась величина пульсового АД и вариабельность АД. При пробе с реактивной гиперемией вазодилатация увеличилась на ~50%, при приеме нитроглицерина на ~40%; степень МАУ достоверно ($p < 0,001$) уменьшилась с $28,28 \pm 3,94$ до $8,10 \pm 1,00$ мг/л.

Заключение. Терапия моэксиприлом оказывает выраженное антигипертензивное, органопротективное действие у женщин с АГ в постменопаузе и является метаболически нейтральной.

Ключевые слова: женщины, артериальная гипертония, постменопауза, моэксиприл, микроальбуминурия, эндотелиальная дисфункция.

Aim. To assess moexipril clinical efficacy, safety, and target organ protection in postmenopausal women.

Material and methods. An open, randomized, non-comparative trial involved 32 postmenopausal women (mean age 63.17 ± 0.87 years), with arterial hypertension (AH) mean duration of 10.4 ± 2.3 years. Sixteen-week moexipril therapy influence on blood pressure (BP) level (office measurement and 24-hour BP monitoring), vascular function, and microalbuminuria (MAU) in morning urine portion, was investigated.

Results. Target BP level was achieved in 29 out of 30 patients: 9 women received 7.5 mg/d of moexipril, 13—15 mg/d, 8—15 mg/d, plus hydrochlorthiazide (12.5 mg/d); 2 women were excluded due to adverse events. Office BP level declined from $164.33 \pm 1.45/94.50 \pm 0.89$ mm Hg to $133.5 \pm 0.57/81.5 \pm 0.65$ mm Hg. In 24-hour BP monitoring, day- and nighttime BP levels decreased, as well as pulse BP, and BP variability. In reactive hyperemia and nitroglycerine tests, vasodilatation increased by approximately 50% and 40%, respectively. MAU significantly reduced from 28.28 ± 3.94 to 8.10 ± 1.00 mg/l ($p < 0.001$).

Conclusion. Moexipril therapy demonstrated substantial antihypertensive and organoprotective effects in postmenopausal women with AH, being at the same time metabolically neutral.

Key words: Women, arterial hypertension, postmenopause, moexipril, microalbuminuria, endothelial dysfunction.

Согласно данным Госкомстата в 2001г в РФ проживало 25,3 млн. женщин в возрасте ≥ 50 лет [1,2]. По данным ООН [3] в России к 2020 г ожидается увеличение количества женщин >50 лет до 29,2 млн. Около 10% всей женской популяции в настоящее время составляют женщины постменопаузального возраста.

Прогрессирующая частота артериальной гипертонии (АГ) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин >50 лет при незначительном изменении этого показателя у мужчин указывает на возможную роль дефицита половых гормонов в качестве дополнительного фактора риска (ФР) развития АГ [4-7]. Несмотря на большое количество применяемых в настоящее время антигипертензивных препаратов, эффективный контроль АГ остается актуальной проблемой.

Возможности использования заместительной гормональной терапии (ЗГТ) посвящено немало клинических и наблюдательных исследований, и ни одно из них не дало однозначного ответа на вопрос: так ли необходима и незаменима ЗГТ в лечении ССЗ у женщин в постменопаузе [8–10]? Более того, исследование WHI (Women's Health Initiative trial) [11] было досрочно остановлено в июле 2002г, т.к. было установлено, что терапия эстроген/прогестином в течение года может увеличить число случаев рака молочной железы на 8 (0,08%); инфарктов миокарда — на 7 (0,07%); инсультов — на 8 (0,08%) и эпизодов тромбозов — на 18 (0,18%), включая 8 тромбозов ветвей легочной артерии при расчете на 10 тыс. человек по сравнению с не принимающими ЗГТ. Из положительных эффектов ЗГТ было выявлено уменьшение частоты возникновения колоректального рака на 6 случаев (0,06%) и на 5 — переломов бедра (0,05%). Основная рекомендация контролирующего комитета исследования WHI заключается в том, что следует избегать непрерывного комбинированного применения эстрогенов и прогестинов для первичной профилактики ССЗ.

Результаты назначения негормональных антигипертензивных средств женщинам также неоднозначны. Известно, что женщины чаще, чем мужчины получают антигипертензивные препараты [12], особенно в России. С возрастом различия в частоте использования лекарственной терапии между мужчинами и женщинами уменьшаются; соотношение применения анти-

гипертензивной терапии у женщин и мужчин в возрасте 20–29 лет составляет 2,26 (95% доверительный интервал — ДИ 1,56–3,27), в возрасте 60–69 лет — только 1,22 (95% ДИ 1,11–1,34) [13]. При этом указывают, что у женщин в качестве антигипертензивных препаратов реже используют β -адреноблокаторы: относительный риск (ОР) = 0,34; 95% ДИ 0,24–0,47, антагонисты кальция: ОР=0,27; 95% ДИ 0,15–0,48 и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ): ОР=0,34; 95% ДИ 0,22–0,52, чем диуретики [13,14]. Среди причин, по которым врачи назначают женщинам диуретики чаще, чем другие виды терапии, очень мало тех, которые базируются на данных доказательной медицины [14], и в основном это связано с представлениями о более низком эффекте иАПФ и β -адреноблокаторов у женщин.

В ранних исследованиях, Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension, с участием 3427 пациентов, из которых 37% составили женщины, было показано, что активная терапия диуретиками приводила через 4 года у мужчин к достоверному (на 26%) снижению всех неблагоприятных событий, в то время как у женщин положительный эффект отсутствовал [15]. Аналогично в исследовании MRC (Medical Research Council), включившем в Великобританию 17 тыс. пациентов, из которых 8160 (48%) были женщины, показано, что активная терапия диуретиками или β -адреноблокаторами по сравнению с плацебо снижала частоту смертей у мужчин на 15% и повышала у женщин на 26% [16]. По результатам мета-анализа INDANA (Individual Patient Data from Randomized Controlled Trials) антигипертензивная терапия диуретиками и β -адреноблокаторами у женщин >54 лет также эффективна в отношении снижения риска фатального и нефатального инсульта (МИ), сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности, как и у мужчин. У более молодых женщин такого успеха антигипертензивной терапии не достигнуто. Не получено также доказательств эффективности такого рода терапии для предотвращения всех случаев смерти, фатальных коронарных событий у женщин в отличие от мужчин [17].

В то же время в Chicago Heart Association Project in Industry [18] показано, что наличие повышенного АД увеличивает ОР смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин примерно в 2 раза больше, чем у мужчин и,

соответственно, женщины не менее, чем мужчины, нуждаются в адекватном контроле АД. Частота АГ у женщин возрастает в постменопаузе по сравнению с пременопаузой примерно вдвое [19]. В исследовании ACCT (Amlodipin Cardiovascular Community Trial) показано, что амлодипин может более эффективно снижать АД у женщин, чем у мужчин [20]. В подгрупповом анализе исследования ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) указывается на тенденцию к лучшим исходам у женщин, лечившихся амлодипином, чем хлорталидоном [21]. В исследовании ANBP (Australion National Blood Pressure) иАПФ лучше, чем диуретики, предупреждают первый инфаркт миокарда (ИМ), все сердечно-сосудистые события и смерти у пожилых [22].

Высокая эффективность при лечении пациентов с АГ и способность к органопroteкции иАПФ продемонстрирована в большом количестве зарубежных, отечественных и в т.ч. многоцентровых исследований. Для иАПФ, моэксиприла, была продемонстрирована одинаковая антигипертензивная эффективность у мужчин и женщин [23,24].

Цель настоящего исследования — оценить клиническую эффективность, безопасность и влияние на органы-мишени моэксиприла у женщин в постменопаузальном периоде.

Материал и методы

В открытое, проспективное, нерандомизированное, несравнительное (IV фаза) исследование включали женщин в возрасте 40–70 лет, через два года после наступления менопаузы; с эссенциальной АГ при уровне систолического АД (САД) в интервале 150–180 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) 95–110 мм рт.ст., подписавших информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включали пациенток, задействованных в других клинических исследованиях; имеющих алкогольную или лекарственную зависимость; перенесших МИ или ИМ в течение 6 месяцев, предшествующих исследованию; имеющих гипертоническую энцефалопатию 3–4 степеней, признаки сердечной, почечной или печеночной недостаточности, сахарный диабет 1 или 2 типа, требующий медикаментозной коррекции; злокачественные новообразования в течение последних 5 лет, болезнь Паркинсона, а также склонность к ангионевротическим отекам; имеющим известную аллергию или гиперчувствительность к иАПФ.

В соответствии с приведенными критериями в исследование были включены 32 женщины (средний возраст $63,17 \pm 0,87$ года) с АГ, продолжительность которой в среднем по группе составила $10,4 \pm 2,3$ года. У всех была избыточная масса тела (МТ) с индексом МТ (ИМТ) в среднем по группе $31,08 \pm 0,8$ кг/м² и соотношением окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) $0,91 \pm 0,01$. Курили 8 больных.

После 2 недель «отмывочного» периода начинали лечение моэксиприлом в дозе 7,5 мг/сут, через 2 недели при отсутствии достаточного (АД $<140/90$ мм рт.ст.) эффекта дозу увеличивали до 15 мг/сут и при необходимости еще через 2 недели к терапии добавляли гидрохлортиазид (ГХТ) в дозе 12,5 мг. Общая продолжительность лечения составила 16 недель. Эффект считали положительным при достижении офисного АД $\leq 140/90$ мм рт.ст.

Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли до и через 16 недель терапии. Определяли средние значения за сутки, день и ночь САД и ДАД. Вариабельность САД и ДАД (stdСАД, stdДАД) рассчитывали по стандартному отклонению от среднего в течение суток, дня и ночи. Индекс времени (ИВ) оценивали как процент измерений АД $>130/80$ мм рт.ст. в течение суток, $140/90$ мм рт.ст. днем и $120/80$ мм рт.ст. ночью.

Эндотелиальную функцию (ЭФ) изучали по стандартной методике, используя пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином.

Уровень микроальбуминурии (МАУ) определяли в утренней порции мочи (анализатор «Коне-Ультра» (Финляндия), наборы реактивов фирмы «Коне») методом измерения усиления иммунопреципитации в этиленгликоле. Нормальные показатели — 10 мг/л за 12 ч.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ STATISTICA 5.0. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

Разрешение на проведения данного исследования получено в Локальном Этическом Комитете РГМУ.

Результаты и обсуждение

Исследование в соответствии с протоколом закончили 30 из 32 женщин. 2 пациентки выбыли из-за развития нежелательных явлений (1 — сухой кашель на 4 неделе лечения и у 1 — кожная аллергическая реакция на 10 день после начала лечения).

На фоне проводимой терапии в группе закончивших исследование в соответствии с протоколом отмечено достоверное снижение офисного АД. Через 1 месяц лечения в среднем по группе пациентов офисное АД снизилось от $164,33 \pm 1,45/94,50 \pm 0,89$ мм рт.ст. до $162,17 \pm 0,76/97,0 \pm 1,23$ мм рт.ст., через 2 мес. — до $147,0 \pm 0,80/83,2 \pm 0,65$ мм рт.ст. Через 3 мес. в среднем по группе уровень АД достиг целевых значений ($136,67 \pm 0,36/84,33 \pm 0,51$ мм рт.ст.) и сохранялся на этом уровне к 16 неделе лечения ($133,5 \pm 0,57/81,5 \pm 0,65$ мм рт.ст.).

Целевых значений АД достигло большинство пациенток (29 из 30). Этот эффект наблюдался у 9 человек на дозе моэксиприла 7,5 мг/сут, у 13 пациентов — 15 мг/сут, у 8 — при сочетании моэксиприла в дозе 15 мг с ГХТ в дозе 12,5 мг. Это свидетельствует, с одной стороны, о высокой антигипертензивной эффективности моэксиприла у женщин в постменопаузальном периоде, с другой — о возможности достижения целевых

значений при активной терапии.

Антигипертензивный эффект моэксиприла хорошо изучен [23–29]. В исследовании MADAM (Moexipril as Antihypertensive Drug After Menopause) показано, что моэксиприл оказывает выраженный антигипертензивный эффект у женщин в постменопаузе, как при монотерапии, так и в комбинации с ЗГТ. Выраженность его эффекта у этой категории больных была сопоставимой с действием β -адреноблокатора атенолола и антагониста кальция нитредипина. Однако переносимость моэксиприла была лучшей, чем нитредипина — у меньшего числа пациенток имели место такие проявления как отечность лодыжек, головная боль и покраснение лица.

По данным СМАД (таблица 1) через 16 недель лечения моэксиприлом произошло значимое снижение дневных и ночных показателей САД и ДАД до целевых уровней ($p < 0,001$). Среднесуточное АД составило $129,9 \pm 0,64 / 77,9 \pm 0,34$ мм рт.ст. Хорошо известно, что повышенная std АД и большие величины нагрузочных гипертензивных индексов являются предикторами развития осложнений АГ и поражений органов-мишеней (ПОМ) — гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В связи с этим важно отметить, что на фоне терапии моэксиприлом отмечено значимое снижение показателей std САД и std ДАД, а также ИВ нагрузки САД и ДАД практически вдвое. Аналогичные результаты были получены при СМАД у 71 пациента в исследовании [27], где моэксиприл в дозе 15 мг/сут в среднем за сутки снижал САД на 12 мм рт.ст. и ДАД — на 9 мм рт.ст.

Важно, что при достаточно выраженном снижении САД и ДАД у пациентов уменьша-

лось пульсовое давление (ПАД). Известно, что большая величина ПАД является самостоятельным предиктором осложнений у пациентов с АГ и часто встречается у больных, имеющих большую жесткость сосудов, при изолированной систолической гипертонии, у женщин в постменопаузе. Моэксиприл у женщин в постменопаузе вне зависимости от проводимой ЗГТ может не только достоверно уменьшать величину ПАД, но и снижать скорость распространения пульсовой волны, что свидетельствует об уменьшении жесткости артерий [28]. Это можно объяснить способностью моэксиприла снижать уровень альдостерона в крови и содержание коллагена в сосудистой стенке [29].

Существуют экспериментальные данные о том, что моэксиприл улучшает ЭФ сосудов и, в частности, коронарных артерий, не только за счет снижения синтеза ангиотензина II, но и за счет увеличения содержания брадикинина [30]. В доступной литературе отсутствуют сообщения о влиянии моэксиприла на ЭФ у женщин в постменопаузе. У пациенток в настоящем исследовании до начала терапии отмечено снижение ЭФ — степень увеличения диаметра плечевой артерии (ДПА) на 3 минуте при пробе с реактивной гиперемией (эндотелий-зависимая вазодилатация — ЭЗВД) в среднем по группе составила 7,81% (рисунок 1). Через 16 недель лечения отмечалось некоторое увеличение ДПА в состоянии покоя, при пробе с реактивной гиперемией реакция увеличилась на ~50% и выраженность вазодилатации, обычно наблюдаемая у здоровых людей ($> 10\%$), отмечена к 1 минуте пробы.

Аналогично и при пробе с нитроглицерином (эндотелий-независимая вазодилатация —

Таблица 1

Показатели СМАД при лечении моэксиприлом в течение 16 недель

Показатель	День ($M \pm m$)		Ночь ($M \pm m$)	
	До лечения	16 недель	До лечения	16 недель
САД (мм рт.ст.)	$156,48 \pm 0,72$	$134,28 \pm 0,76^{***}$	$141,82 \pm 0,85$	$125,7 \pm 0,93^{***}$
ДАД (мм рт.ст.)	$96,24 \pm 0,40$	$82,18 \pm 0,50^{***}$	$83,38 \pm 0,47$	$73,8 \pm 0,59^{***}$
ЧСС	$75,34 \pm 0,43$	$72,10 \pm 0,45$	$64,61 \pm 0,43$	$63,80 \pm 0,44$
std САД	$16,31 \pm 0,23$	$13,26 \pm 0,22^{***}$	$12,84 \pm 0,26$	$11,00 \pm 0,38^{**}$
std ДАД	$12,13 \pm 0,15$	$10,08 \pm 0,15^{**}$	$9,81 \pm 0,19$	$9,84 \pm 0,19$
std ЧСС	$10,01 \pm 0,17$	$9,60 \pm 0,17$	$6,12 \pm 0,17$	$6,41 \pm 0,17$
ИВ САД (%)	$80,78 \pm 0,98$	$42,9 \pm 1,72^{***}$	$85,91 \pm 1,12$	$54,87 \pm 1,95^{***}$
ИВ ДАД (%)	$68,22 \pm 1,15$	$36,20 \pm 1,6^{***}$	$61,49 \pm 1,58$	$32,56 \pm 1,63^{***}$

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений. Наличие достоверности различий с показателями до лечения ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

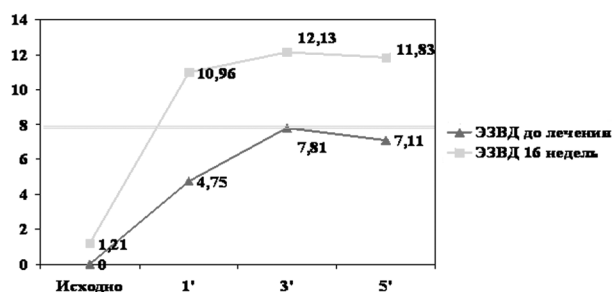


Рис. 1 Изменение ЭЗВД у женщин постменопаузального периода при лечении моэксиприлом в течение 16 недель

ЭНЗВД), исходная реакция была сниженной (рисунок 2) — максимальный прирост ДПА наступил к 3 минуте и составил в среднем 11,78%. После 16 недель лечения моэксиприлом эластичность ПА восстановилась и уже через 1 минуту составила 15,21% с максимальными значениями к 3 минуте (16,44%).

Эти данные свидетельствуют о способности моэксиприла восстанавливать ЭФ и эластичность сосудов у женщин в постменопаузальном периоде.

МАУ служит неблагоприятным прогностическим фактором [31]. Известно, что при наличии МАУ достоверно чаще имеет место гиперхолестеринемия, ГЛЖ, ИБС, возникают ИМ и МИ [32,33]. МАУ хорошо коррелирует с увеличенным фактором фон Виллибранда [32], что, по сути отражает системность нарушения ЭФ при АГ. В доступной литературе отсутствуют данные о влиянии моэксиприла на МАУ у пациентов с АГ. В обследованной группе женщин в постменопаузе исходный уровень МАУ был повышен и в утренней порции мочи составил в среднем — $28,28 \pm 3,94$ мг/л. После 16 недель лечения отмечалась нормализация уровня МАУ ($8,10 \pm 1,00$, $p < 0,001$), что указывает на нефропротективное действие моэксиприла.

Анализ безопасности не выявил серьезных побочных эффектов моэксиприла. У обследованных пациенток 16-недельная терапия моэксиприлом не вызывала значимого изменения показателей липидного и углеводного обменов. Содержание в крови креатинина, калия и натрия достоверно не изменялось в процессе лечения ни в группе, получавших монотерапию моэксиприлом, ни в комбинации с ГТХ. Можно полагать, что моэксиприл нивелирует возможные неблагоприятные эффекты ГТХ. В сравнительных исследованиях [34,35] было

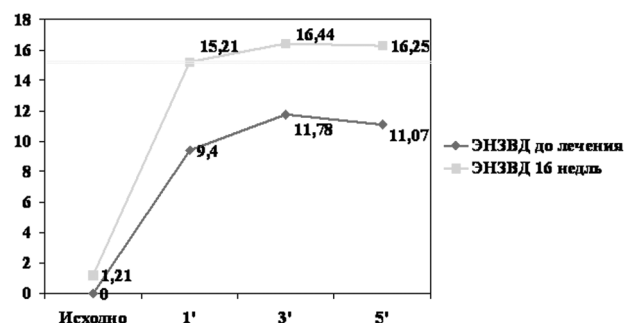


Рис. 2. Изменение ЭНЗВД у женщин постменопаузального периода при лечении моэксиприлом в течение 16 недель

показано, что у женщин в постменопаузе лечение только ГТХ приводило к достоверному увеличению уровня мочевой кислоты, глюкозы и снижению липопротеинов высокой плотности. Было показано, что моэксиприл достоверно снижал у этих пациентов концентрацию липопротеинов низкой плотности. При сравнении действия моэксиприла и атенолола у женщин в постменопаузе отмечают, что при одинаково выраженном антигипертензивном эффекте прием атенолола приводил к достоверному увеличению уровня гликированного гемоглобина; в группе, получавших моэксиприл, подобных изменений не было. Следует подчеркнуть, что влияние антигипертензивных препаратов на метаболизм является важным аспектом лечения АГ у женщин в постменопаузе, которая часто развивается в рамках так называемого метаболического синдрома (МС).

Выводы

- При лечении женщин в постменопаузе с наличием факторов риска необходимо особое внимание уделять выбору эффективной и безопасной антигипертензивной терапии.
- Моэксиприл в виде монотерапии (7,5 и 15 мг) или в комбинации с 12,5 мг ГХТ позволяет большинству женщин в постменопаузе достигнуть целевых значений АД при отсутствии ухудшения биохимических показателей крови.
- Моэксиприл восстанавливает ЭФ и эластичность сосудов, нарушенные при АГ и МС у женщин в постменопаузальном периоде и уменьшает выведение белка почками, что указывает на его нефропротективное действие.

Литература

1. Здоровье населения России и деятельность учреждения здравоохранения в 1999 г. (статистические материалы). МЗ РФ, Москва 2000; 210.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России. Сердце 2003; 2(8): 58-61.
3. World Population Prospects: The 2000 Revision and World Urbanization Prospects: the 2001 Revision». Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat – Washington DC 2002.
4. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, et al. Menopause and coronary heart disease: The Framingham Study. Am Intern Med 1978; 89: 157-61.
5. Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, et al. Age at natural menopause risk of cardiovascular disease. Arch Intern Med 1999; 159: 1061-6.
6. Pines A, Fisman EZ. Hypertension in postmenopausal women – a special case, for special treatment. J Cyn Endocrinology. The Parthenon Publishing Group 2001; 15: 397-405.
7. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA 1995; 273: 199-208.
8. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. N Engl J Med 1991; 325(11): 756-62.
9. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. A prospective, observational study. Ann Intern Med 2001; 135(1): 1-8.
10. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288(19): 2432-40.
11. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288(3): 321-3.
12. Gasse C, Hense HW, Stieber J, et al. Factors associated with differences in antihypertensive drug treatment: results from the MONICA Augsburg Population Surveys 1989/90 and 1994/95. Soz Präventiv med 2002; 47(2): 128-42.
13. Klungel OH, de Boer A, Paes AH, et al. Sex differences in antihypertensive drug use: determinants of the choice of medication for hypertension. J Hypertens 1998; 10: 1545-53.
14. Klungel OH, Paes AH, de Boer A, et al. Sex differences in the medication choice for hypertension in general practice. A study with written case simulations. Pharm World Sci 2000; 22(4): 140-6.
15. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report by the Management Committee. Lancet 1980; 1: 1261-7.
16. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. BMJ 1992; 304: 405-12.
17. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel J-B, et al. Effect of Antihypertensive Drug Treatment on Cardiovascular Outcomes in Women and Men A Meta-Analysis of Individual Patient Data from Randomized, Controlled Trials. Ann Intern Med 1997; 126(10): 761-7.
18. Stamler J. US population data. Arch Intern Med 1993; 153(5): 598-615.
19. Burl VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. Hypertension 1995; 25: 305-13.
20. Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF, et al. Sex- and age related antihypertensive effects of amlodipine Amlodipin Cardiovascular Community Trial. Amer J Card 1996; 77: 713-22.
21. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA 2002; 288: 2981-97.
22. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al. A Comparison of Outcomes with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors and Diuretics for Hypertension in the Elderly. N Eng J Med 2003; 348: 583-92.
23. Koch B, Stumpel M, Andersson O. Do hypertensive women respond differently to low doses of moexipril and hydrochlorthiazide? Hypertension 1995; 25: 1383.
24. Koch B, Stumpel M, Andersson O. Low dose combination of moexipril and hydrochlorothiazide in treatment of hypertension. Pharmacol Res 1995; 31(Suppl): 322.
25. Lucas CP, Darga LL, Fox AA, et al. Long term efficacy and safety of moexipril in mild to moderate hypertension. J Hum Hypertens 1994; 8: 917-21.
26. Dickstein K, Aarsland T, Ferrari P. Comparison of the efficacy of the three dose levels of moexipril versus placebo as add-on therapy to hydrochlorothiazide in patients with moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1994; 24: 247-55.
27. White WB, Whelton A, Fox AA, et al. Tricenter assessment of the efficacy of the ACE inhibitor, Moexipril, by ambulatory blood pressure monitoring. J Clin Pharmacol 1995; 35: 233-8.
28. Blacher J, Raison J, Amah G, et al. Increased arterial distensibility in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy after acute administration of the ACE inhibitor moexipril. Cardiovasc Drugs Ther 1998; 12: 409-14.
29. Persson B, Stimpel M. Evaluation of the antihypertensive efficacy and tolerability of moexipril, a new ACE inhibitor, compared to hydrochlorothiazide in elderly patients. Eur J Clin Pharmacol 1996; 50: 259-64.
30. Hecker M, Porsti I, Bara AT, Busse R. Potentiation by ace-inhibitors of the dilator response to bradykinin in the coronary microcirculation - interaction at the receptor level. Br J Pharmacol 1994; 111: 238-44.
31. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. Arch Intern Med 2000; 160(8): 1093-100.
32. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. Lancet 1994; 344: 14-8.
33. Schmiede R, Grube E, Ruddle H, et al. Significance of microproteinuria for early detection of hypertension-induced end-organ damage. J Klin Wochenschr 1990; 68: 256-62.
34. Drayer JIM, Stimpel M, Fox A, Weber M. The antihypertensive properties of the angiotensin-converting enzyme inhibitor moexipril given alone or in combination with a low dose of a diuretic. Am J Ther 1995; 2: 525-31.
35. Stimpel M, Koch B. Antihypertensive treatment in postmenopausal women with hypertension and obesity: moexipril versus atenolol. Am J Hypertens 1996; 9: Abstract I17.

Поступила 02/12-2004

Влияние фиксированной комбинации периндоприла и индапамида на ремоделирование сердца и сосудов у пациентов с артериальной гипертонией

Ю.М. Лопатин*, Т.Д. Капланов, В.В. Иваненко, Н.В. Рязанцева, А.В. Легкий, Л.П. Анисимова

*Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский областной кардиологический центр. Волгоград, Россия

Influence of fixed combination perindopril and indapamide on heart and vascular remodeling in hypertensive patients.

Yu.M. Lopatin*, T.D. Kaplanov, V.V. Ivanenko, N.V. Ryazantseva, A.V. Legky, L.P. Anisimova.

* Volgograd State Medical University, Volgograd Regional Cardiology Center. Volgograd, Russia.

Цель исследования. Оценка антигипертензивной эффективности фиксированной комбинации периндоприла 4 мг и индапамида 1,25 мг (Нолипрел®-форте), изучение влияния препарата на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у ранее не леченных пациентов с артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. В исследование включены 25 ранее не леченных пациентов с АГ II степени и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (13 мужчин и 12 женщин, средний возраст $48,1 \pm 2,7$ лет). Изучалось влияние 6-месячной терапии Нолипрелом®-форте на суточный уровень АД, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), толщину комплекса интима-медиа сонных артерий, скорость пульсовой волны и скорость систолического кровотока в мозговых артериях.

Результаты. Целевой уровень АД достигнут у 77% больных. Суточное мониторирование АД продемонстрировало достоверное снижение систолического АД днем на 9,4%, ($p < 0,001$) и ночью на 10,4%, ($p < 0,001$), диастолического АД днем на 10,6%, ($p < 0,001$) и ночью на 9,9%, ($p < 0,001$). Индекс массы миокарда ЛЖ достоверно снизился на 12% ($p = 0,005$). Толщина межжелудочковой перегородки уменьшилась на 9,5% ($p = 0,001$), задней стенки — на 7,6% ($p = 0,004$). Уменьшение толщины комплекса интима-медиа составило 12,1% ($p < 0,001$), артериальной жесткости отмечено в артериях эластического типа: скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте снизилась на 11,3% ($p = 0,0001$). Исходно нормальная скорость мозгового кровотока не изменилась.

Заключение. Нолипрел®-форте, обладая высокой антигипертензивной эффективностью и метаболической нейтральностью, оказывает у больных АГ достоверное положительное влияние на процессы ремоделирования сердца, крупных и средних артерий.

Ключевые слова: артериальная гипертония, фиксированная комбинация периндоприла/индапамида, сердечно-сосудистое ремоделирование.

Aim. To evaluate antihypertensive efficacy of fixed combination: perindopril 4 mg/d plus indapamide 1.25 mg/d, and its influence on cardiovascular remodeling in untreated hypertensive patients.

Material and methods. The study included 25 previously untreated patients with arterial hypertension (mean age 48.1 ± 2.7 years; 13 males, 12 females). The effects of 6-month perindopril/indapamide combined therapy on daily blood pressure (BP), left ventricular (LV) hypertrophy, carotid intima-media thickness (IMT), pulse wave velocity (PWV), and cerebral blood flow velocity were investigated.

Results. Target BP level was achieved in 77% of the patients. BP monitoring demonstrated significant reduction in systolic BP (daytime: -9.4%, $p < 0.001$; nighttime: -10.4%, $p < 0.001$) and diastolic BP (-10.6%, $p < 0.001$; -9.9%, $p < 0.001$, respectively). Substantial reduction of LV mass index (-12%, $p = 0.005$) was observed. LV posterior wall and interventricular septal thickness were reduced by 7.6% ($p < 0.004$) and 9.5% ($p = 0.001$), respectively. Carotid IMT decrease (-12.1%, $p < 0.001$) and arterial stiffness reduction in elastic arteries (carotid-femoral PWV decreased by 11.3%, $p = 0.0001$) were registered. Cerebral blood flow velocity, normal at baseline, did not change.

Conclusion. Treatment with a fixed combination of perindopril and indapamide in hypertensive patients is characterized by high antihypertensive efficacy, metabolic neutrality, and positive influence on remodeling of both the heart and large and medium arteries.

© Коллектив авторов, 2005

e-mail: zuzuk67@mail.ru

Тел.: (8442) 96-56-51

Keywords: arterial hypertension, fixed perindopril/indapamide combination, cardiovascular remodeling.

Современный взгляд на стартовую терапию у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) подразумевает альтернативу выбора между монотерапией и низкодозовой комбинированной терапией [1,2]. Первый подход актуален для больных мягкой и умеренной АГ, однако требует достаточно больших усилий по поиску оптимального антигипертензивного средства и нередко характеризуется низкой приверженностью пациентов лечению. Второй подход подразумевает подбор эффективной комбинации препаратов с различными механизмами действия, что позволяет, с одной стороны, добиться более эффективного снижения артериального давления (АД), а с другой — уменьшить вероятность развития побочных эффектов. При этом назначение фиксированных низкодозовых комбинаций антигипертензивных препаратов имеет несомненные преимущества, поскольку повышает приверженность пациентов лечению. В России пока единственным, фиксированным, низкодозовым, комбинированным препаратом является Нолипрел®, сочетающий в себе 2 мг ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) периндоприла и 0,625 мг диуретика индапамида. Десятилетний международный опыт клинических исследований с применением Нолипрела® свидетельствует, о высокой эффективности препарата, хорошей переносимости, а также о его отчетливом органопротективном действии [3-7]. Ранее было показано, что назначение Нолипрела® пациентам с АГ обеспечивает достаточно быстрое положительное влияние на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования [8].

С другой стороны, зарубежные и национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению АГ указывают на возможность назначения полnodозовой комбинированной терапии в ряде клинических ситуаций уже на старте лечения [2,9]. В этой связи вполне уместно предположить, что другая фиксированная комбинация Нолипрел®-форте (4 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида) окажет еще более отчетливое и быстрое положительное влияние на процессы ремоделирования сердца и сосудов у больных АГ.

Целью настоящего исследования явились оценка антигипертензивной эффективности фиксированной комбинации периндоприла и индапамида (Нолипрела®-форте), а также

изучение влияния препарата на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у ранее не леченных больных АГ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Материал и методы

В открытое, рандомизированное исследование были включены 25 пациентов (13 мужчин и 12 женщин) с АГ II степени согласно классификации ВОЗ, МОАГ 1999, ранее не получавших регулярную антигипертензивную терапию. С учетом выявленных факторов риска (ФР) и поражения органов-мишеней (ПОМ) все больные АГ имели высокую степень риска развития ССО. Возраст пациентов колебался от 22 до 65 лет (средний возраст $48,1 \pm 2,7$). Длительность заболевания составила в среднем $7,8 \pm 1,2$ лет (от 6 месяцев до 20 лет). Индекс массы тела (ИМТ) в среднем по группе был равен $30,1 \pm 1,2$ кг/м². Пациентам с АГ назначалась фиксированная комбинация периндоприла 4 мг и индапамида 1,25 мг (Нолипрел®-форте, Лаборатории Сервье, Франция) в дозе 1 таблетка в сутки. Длительность терапии — 6 месяцев.

Суточное мониторирование АД (СМАД) выполнялось на портативном аппарате «SpaceLabs 90207» (США). В дневное (д) время с 7:00 до 23:00 измерения производились каждые 15 минут, в ночное (н) с 23:00 до 7:00 каждые 30 минут. Анализировались следующие показатели: *средние значения* систолического, диастолического АД ($САД_{ср}$, $ДАД_{ср}$), частота сердечных сокращений (ЧСС) в дневные и ночные часы; *индекс времени гипертонии* (ИВ), который определялся по проценту времени, в течение которого АД > 140/90 мм рт.ст. в дневные часы, в ночные часы > 120/80 мм рт.ст.; *суточный индекс* (СИ), рассчитываемый по формуле: $СИ\ САД = (САД_{д} - САД_{н}) / САД_{д} \cdot 100\%$; $СИ\ ДАД = (ДАД_{д} - ДАД_{н}) / ДАД_{д} \cdot 100\%$; где $САД_{д}$ — среднее дневное САД, $САД_{н}$ — среднее ночное САД, $ДАД_{д}$ — среднее дневное ДАД, $ДАД_{н}$ — среднее ночное ДАД.

Выделяли следующие типы суточных кривых: «Dipper» — пациенты с нормальным снижением АД в ночные часы, у которых СИ составляет 10-20%; «Non-dipper» — пациенты с недостаточным ночным снижением АД, у которых СИ < 10%; «Night-peaker» — пациенты, у которых ночные значения АД превышают дневные и СИ имеет отрицательные значения; «Over-dipper» — пациенты с чрезмерным ночным снижением АД, у которых СИ > 20%.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполнялось на приборе «ACUSON 128 XP10» (США) по стандартной методике. При М-модальном режиме определяли конечно-диастолический и конечно-систолический размеры (КДР, КСР) левого желудочка (ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ). Для расчета конечного диастолического и конечного систолического объемов (КДО и КСО) ЛЖ использовался метод Teichholz LE; вычислялась фракция выброса (ФВ) ЛЖ. Индекс относительной толщины стенок (ИОТС) ЛЖ рассчитывался по формуле: $ИОТС = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР$. Вычисление массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) производилось по формуле Devreux RA 1977 [10]. Индекс ММ ЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывался по формуле: $ИММЛЖ = ММЛЖ / М^2$.

тивался как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, определяемой по формуле Dubois D.

На основании значений ИММЛЖ и ОТС выделяли следующие геометрические типы ЛЖ: *нормальную геометрию* — ИММЛЖ $\leq$ N, ОТС $<0,45$; *концентрическое ремоделирование* (кРЛЖ) — ИММЛЖ $\leq$ N, ОТС $\geq 0,45$; *концентрическую гипертрофию ЛЖ* (кГЛЖ) — ИММЛЖ $>$ N, ОТС $\geq 0,45$; *эксцентрическую ГЛЖ* (эГЛЖ) — ИММЛЖ $>$ N, ОТС $<0,45$. В качестве верхней границы нормы ИММЛЖ использовались значения, рекомендованные Европейским обществом по гипертензии и Европейским обществом кардиологов в 2003г [1]: 110 г/м² для женщин и 125 г/м² для мужчин.

Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по результатам исследования трансмитрального диастолического кровотока в импульсном доплеровском режиме. Определяли отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения (Е/А), время изволюмического расслабления ЛЖ (ВИР).

Дуплексное сканирование общих сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (КИМ) проводили в В-режиме на аппарате «ACUSON 128 XP10» (США). За норму принимали толщину КИМ $<0,9$ мм, утолщением считали толщину КИМ от 0,9 до 1,3 мм, критерием бляшки — толщину КИМ $\geq 1,3$ мм.

Скорость пульсовой волны (СПВ) на каротидно-радиальном (КР) и каротидно-фemorальном (КФ) сегментах измеряли с помощью автоматического прибора «COLSON». Для определения СПВ одновременно производилась запись сфигмограмм с сонной, лучевой и бедренной артерий. В качестве сравнения использовали расчетные возрастные нормы СПВ для данных артерий.

Состояние мозгового кровотока оценивали, используя транскраниальную доплерографию (ТКДГ) на аппарате «Pioneer» (США). Измерялась скорость кровотока в передней, средней, задней мозговых артериях (ПМА, СМА, ЗМА) с обеих сторон.

Лабораторное обследование включало определение содержания общего холестерина (ОХС), ХС липопро-

теинов низкой плотности (ХС ЛНП), ХС липопропротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ), креатинина, мочевины, билирубина, мочевой кислоты, глюкозы натощак, калия (K⁺) и натрия (Na⁺) плазмы; выполнялись эти исследования на спектрофотометре «Merck» (Германия), аппаратах «Radiometer ABL 625» (Дания) и «Microlab 2000» (Германия).

Все инструментальные и лабораторные обследования выполнялись исходно, через 3 и 6 месяцев лечения; обязательным условием было получение разрешения локального независимого этического комитета на проведение исследования.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel 2002, реализованных на РС IBM Pentium III. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — стандартная ошибка. Для определения достоверности изменений количественных показателей до и после лечения использовался парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходное среднее клиническое САД составило $155,7 \pm 1,8$ мм рт.ст., ДАД — $99,1 \pm 1,0$ мм рт.ст., а ЧСС — $70,7 \pm 1,9$ уд/мин. Количество респондеров (пациенты, у которых в результате лечения отмечалось снижение САД ≥ 20 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 10 мм рт.ст.) к концу 3 месяца лечения достигло 22 (88%) человек, а к 6 месяцу оно увеличилось до 23 (92%) пациентов. У 15 (68,2%) больных АГ удалось достичь целевого уровня АД ($140/90$ мм рт.ст.) к 3 месяцу терапии, а к 6 месяцу 19 (77%) пациентов имели нормальные значения АД. К 3 месяцу лечения клиническое САД составило $134,2 \pm 1,9$

Таблица 1

Влияние Нолипрела®-форте на показатели СМ АД у больных АГ

Показатели	Исходно	Через 3 месяца лечения	$\Delta\%$	Через 6 месяцев лечения	$\Delta\%$
САД д, мм рт.ст.	$142,2 \pm 1,4$	$126,8 \pm 1,9^*$	-10,8%	$128,9 \pm 1,9^*$	-9,4%
ДАД д, мм рт.ст.	$92,3 \pm 1,1$	$80,8 \pm 1,4^*$	-12,4%	$82,5 \pm 1,6^*$	-10,6%
САД н, мм рт.ст.	$130,6 \pm 3,0$	$114,7 \pm 2,0^*$	-12,2%	$116,9 \pm 1,9^*$	-10,4%
ДАД н, мм рт.ст.	$81,1 \pm 1,8$	$70,9 \pm 1,8^*$	-12,6%	$73,1 \pm 1,8^{**}$	-9,9%
ИВ САД д, %	$52,1 \pm 4,9$	$12,8 \pm 3,8^*$	-75,5%	$15,9 \pm 4,3^*$	-69,5%
ИВ ДАД д, %	$53,7 \pm 3,8$	$16,3 \pm 3,6^*$	-69,7%	$24,6 \pm 5,8^*$	-54,2%
ИВ САД н, %	$67,2 \pm 7,4$	$31,2 \pm 6,7^*$	-53,6%	$34,6 \pm 5,8^*$	-48,6%
ИВ ДАД н, %	$55,5 \pm 7,4$	$19,9 \pm 4,8^*$	-64,2%	$27,9 \pm 5,8^*$	-49,7%
ЧСС д, уд/мин	$71,6 \pm 2,0$	$72,9 \pm 2,5$	+1,8%	$70,9 \pm 1,7$	-1,0%
ЧСС н, уд/мин	$60,1 \pm 1,8$	$59,6 \pm 1,9$	-0,9%	$59,0 \pm 1,5$	-1,8%
СИ САД, %	$8,3 \pm 1,8$	$9,4 \pm 1,2$	+13,5%	$9,1 \pm 1,4$	+9,8%
СИ ДАД, %	$12,2 \pm 1,7$	$12,0 \pm 1,5$	-1,9%	$11,4 \pm 1,7$	-6,8%

Примечание: * — $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями; ** — $p = 0,001$ по сравнению с исходными значениями; Δ — степень изменения показателя в %.

мм рт.ст. (Δ — -13,8%, $p < 0,001$), а к 6 месяцу — 133,9±1,5 мм рт.ст. (Δ — -14,0%, $p < 0,001$), для ДАД — 87,3±1,2 мм рт.ст. (Δ — -11,9%, $p < 0,001$) и 86,3±1,3 мм рт.ст. (Δ — -12,9%, $p < 0,001$) соответственно. Достоверные изменения ЧСС отсутствовали, через 3 месяца этот показатель составил 71,5±1,9 уд/мин, а через 6 месяцев — 70,2±1,4 уд/мин.

Анализ показателей СМАД подтвердил высокую антигипертензивную эффективность Нолипрелом®-форте (таблица 1). Уже к 3 месяцу терапии происходило снижение среднедневных и средненочных значений САД и ДАД, отмечалось значительное уменьшение ИВ гипертензии. К 6 месяцу терапии сохранялись положительные изменения параметров СМАД. Динамика ЧСС в период терапии Нолипрелом®-форте носила недостоверный характер.

6-месячная терапия больных АГ Нолипрелом®-форте сопровождалась положительной динамикой суточного профиля АД. Для САД имело место увеличение количества пациентов Dipper за счет уменьшения числа больных

АГ Non-dipper и Night-peaker. Для ДАД обнаружено увеличение распространенности Dipper, благодаря исчезновению Night-peaker и уменьшению количества пациентов, относящихся к Over-dipper (таблица 2).

Терапия Нолипрелом®-форте оказывала положительное влияние на ремоделирование сердца (таблица 3). Достоверное уменьшение ТМПЖ, ТЗСЛЖ и ИОТС наблюдалось уже к 3 месяцу терапии. К 6 месяцу лечения продолжалось статистически значимое снижение указанных показателей. Достоверное уменьшение ММЛЖ и ИММЛЖ к 3 месяцу лечения составило Δ — -6,3% ($p = 0,02$) и Δ — -12,3% ($p = 0,05$) соответственно. К 6 месяцу терапии снижение этих показателей достигло Δ — -10,1% ($p = 0,01$) и Δ — -12,0% ($p = 0,005$) соответственно. Изменения показателей систолической и диастолической функций не носили достоверного характера.

Исходно 10 больных АГ (40%) имели нормальную геометрию ЛЖ. КРЛЖ и кГЛЖ встречались у 7 (28%) и у 6 (24%) пациентов, соответственно, а эГЛЖ — у 2 (8%) больных. К 3 месяцу терапии

Таблица 2

Динамика типов суточного профиля АД при лечении больных АГ Нолипрелом®-форте (%)

Суточный профиль АД	САД		ДАД	
	Исходно	6 месяцев лечения	Исходно	6 месяцев лечения
Dippers	36,3	45,5	36,3	41,0
Non-dippers	45,5	40,9	45,5	50,0
Night-peakers	13,6	9,0	4,6	0
Over-dippers	4,6	4,6	13,6	9,0

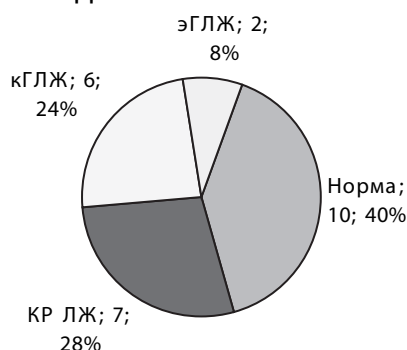
Таблица 3

Динамика морфофункциональных параметров сердца у больных АГ в процессе терапии Нолипрелом®-форте

Показатели	Исходно	3 мес. терапии	$\Delta\%$, p	6 мес. терапии	$\Delta\%$, p
ФВ, %	61,1±1,3	62,4±1,4	+2,2%, $p = 0,55$	62,5±1,3	+2,3%, $p = 0,44$
КДО, мл	95,6±3,6	93,0±4,1	-2,7%, $p = 0,55$	93,0±4,6	-1,7%, $p = 0,74$
КСО, мл	36,3±1,2	37,0±2,8	+1,9%, $p = 0,81$	34,7±1,9	-4,4%, $p = 0,46$
КДР, мм	45,1±0,7	44,9±0,8	-0,4%, $p = 0,85$	45,1±0,9	-0,04%, $p = 0,98$
КСР, мм	30,1±0,4	29,8±0,8	-0,8%, $p = 0,80$	29,8±0,6	-0,9%, $p = 0,71$
ММЛЖ, г	192,5±4,8	180,3±9,7	-6,3%, $p = 0,02$	173,0±10,0	-10,1%, $p = 0,01$
ИММЛЖ, г/м ²	98,5±3,2	86,4±5,1	-12,3%, $p = 0,05$	86,7±3,8	-12,0%, $p = 0,005$
ТМЖП, мм	10,6±0,4	9,9±0,4	-6,7%, $p = 0,0002$	9,6±0,3	-9,5%, $p = 0,001$
ТЗСЛЖ, мм	10,4±0,4	10,0±0,3	-4,1%, $p = 0,04$	9,6±0,3	-7,6%, $p = 0,004$
ИОТС	0,47±0,02	0,45±0,01	-5,3%, $p = 0,03$	0,43±0,01	-8,5%, $p = 0,01$
Е/А	1,08±0,09	1,06±0,08	-1,4%, $p = 0,77$	1,08±0,08	+0,8%, $p = 0,91$
ВИР, мсек	84,7±4,3	87,6±4,1	+3,3%, $p = 0,54$	94,3±5,9	+11,3%, $p = 0,15$

Примечание: $\Delta\%$ — степень применения показателя в %

ИСХОДНО



6 месяцев

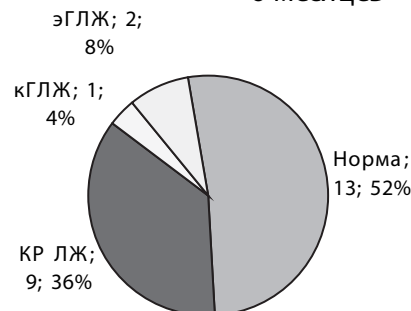


Рис. 1. Динамика типов ГЛЖ у больных АГ в процессе лечения Нолипрелом®-форте.

число больных АГ с нормальной геометрией ЛЖ увеличилось до 12 (48%), а к 6 месяцу — до 13 (52%). Количество больных с кРЛЖ достигло к 3 месяцу лечения 9 человек (36%) и оставалось на этом уровне через 6 месяцев терапии. Наблюдалось уменьшение количества пациентов с кГЛЖ — до 2 человек (8%) через 3 месяца и до 1 (4%) к 6 месяцу. Частота распространения эГЛЖ осталась неизменной на протяжении 6 месяцев лечения ($n=2$, 8%) (рисунок 1).

В процессе лечения Нолипрелом®-форте наблюдалась положительная динамика и со стороны морфологии сонных артерий. К 3 месяцу терапии толщина КИМ уменьшилась с $0,94 \pm 0,03$ мм до $0,87 \pm 0,02$ мм, что составило 7,3% ($p=0,003$). К 6 месяцу толщина КИМ равнялась в среднем $0,82 \pm 0,02$ (Δ — -12,1%, $p<0,001$). Количество больных АГ с нормальной толщиной КИМ увеличилось с 28% ($n=7$) до 44% ($n=11$) к 3 месяцу лечения и до 68% ($n=17$) к концу терапии.

Исходные значения СПВ в исследуемой группе составили $10,3 \pm 0,3$ м/с на каротидно-феморальном и $10,0 \pm 0,4$ м/с на каротидно-радиальном сегментах. В процессе лечения статистически значимое снижение СПВ КФ на 7,5% ($p=0,01$) отмечалось уже через 3 месяца терапии и достигло 11,3% ($p=0,0001$) через 6 месяцев. Уменьшение СПВ КР имело характер тенденции: к 3 месяцу наблюдения этот показатель уменьшился на 5,8% ($p=0,06$), а к концу терапии — на 6,3% ($p=0,07$).

Исходные значения скорости систолического кровотока в ПМА, СМА и ЗМА у пациентов находились в пределах нормальных величин. Снижение АД в результате терапии Нолипрелом®-форте не сопровождалось достоверным изменением этих показателей и, следовательно, ухудшением мозгового кровообращения (таблица 4).

Анализ лабораторных данных выявил мета-

болическую нейтральность Нолипрела®-форте. Уровни анализируемых показателей достоверно не изменились в процессе 6-месячной терапии препаратом (таблица 5).

Уровни K^+ и Na^+ плазмы статистически значимо не изменились по сравнению с исходными показателями. Первоначальная концентрация K^+ равнялась в среднем $4,2 \pm 0,1$ ммоль/л, а через 3 и 6 месяцев терапии — $4,1 \pm 0,1$ ммоль/л и $4,2 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно. Уровень Na^+ плазмы исходно находился в пределах $142,4 \pm 0,4$ ммоль/л, через 3 месяца — $141,8 \pm 0,3$ ммоль/л, к 6 месяцу лечения — $142,2 \pm 0,4$ ммоль/л. Обращает на себя внимание, что в процессе 6-месячной терапии Нолипрелом®-форте ни у одного пациента содержание K^+ в плазме не опускалось $< 3,7$ ммоль/л.

Известно, что адекватная антигипертензивная терапия может обеспечить обратное развитие и/или даже нормализацию изменений со стороны ОМ, а сам по себе факт обратного развития будет связан с улучшением прогноза у больных АГ. Поэтому далеко не случайным выглядит увеличение числа методов исследований по оценке состояния ОМ при АГ (в т.ч. по изучению процессов сердечно-сосудистого ремоделирования), а также введение в европейские и национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению АГ количественных характеристик ПОМ [1,2].

В ходе настоящего исследования продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность и метаболическая нейтральность Нолипрела®-форте у пациентов с АГ. Если сопоставить эти данные с результатами, которые были получены ранее у достаточно схожих больных АГ при проведении 6-месячной терапии Нолипрелом®, в фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла и индапамида (2 мг/0,625 мг) [8], то можно констатировать высокую эффективность и

Таблица 4

Влияние лечения Нолипрелом®-форте на скорость систолического кровотока в мозговых артериях у больных АГ

Показатели	Исходно	3 мес. терапии	Δ%, p	6 мес. терапии	Δ%,	p
ПМА	справа	102,3±3,8	105,9±3,7	+3,5%, p=0,35	100,9±2,8	-1,3%, p=0,75
	слева	102,8±3,8	105,5±3,7	+2,7%, p=0,49	100,9±2,8	-1,8%, p=0,67
СМА	справа	102,3±3,8	106,4±3,5	+4,0%, p=0,27	101,8±2,4	-0,4%, p=0,91
	слева	102,3±3,8	106,4±3,5	+4,0%, p=0,27	101,8±2,4	-0,4%, p=0,91
ЗМА	справа	59,6±,91	58,2±1,7	-2,3%, p=0,56	58,4±1,7	-1,5%, p=0,72
	слева	59,6±,91	58,2±1,7	-2,3%, p=0,56	58,4±1,7	-1,5%, p=0,72

Примечание: Δ – степень изменения показателя в %.

Таблица 5

Динамика биохимических показателей крови у больных АГ в процессе лечения Нолипрелом®-форте

Показатель	Исходно	3 месяца терапии	6 месяцев терапии
ОХС, ммоль/л	5,1±0,2	5,3±0,2	5,2±0,3
ТГ, ммоль/л,	1,4±0,1	1,4±0,2	1,5±0,2
ХС ЛНП, ммоль/л	3,1±0,2	3,3±0,2	3,3±0,2
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4±0,1	1,3±0,1	1,2±0,1
Мочевая кислота, ммоль/л	276,1±17,4	301,3±14,0	295,7±19,8
Билирубин, ммоль/л	11,7±0,7	12,5±0,7	12,2±0,8
Креатинин, мкмоль/л	87,9±2,9	88,2±2,9	89,3±2,0
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,6±0,1	4,8±0,2	4,7±0,1

безопасность этих двух препаратов. Однако несомненный интерес представляет более быстрое влияние Нолипрела®-форте на процессы ремоделирования сердца и сосудов у больных АГ. Уже к 3 месяцу лечения наблюдалось уменьшение ИММЛЖ (-12,3%), толщины КИМ (-7,3%) с ростом числа больных АГ с нормальной толщиной КИМ, а также достоверное снижение СПВ по артериям эластического типа (-7,2%). Необходимо подчеркнуть определенный параллелизм в положительной динамике процессов сердечно-сосудистого ремоделирования на фоне лечения Нолипрелом®-форте. Указанные

положительные эффекты сохранялись к концу 6 месяца терапии; для таких показателей как толщина КИМ сонных артерий и СПВ по артериям эластического типа имела место дальнейшая положительная динамика.

Таким образом, Нолипрел®-форте, обладая высокой антигипертензивной эффективностью и метаболической нейтральностью, оказывает достоверное положительное влияние на процессы ремоделирования сердца, крупных и средних артерий у больных АГ.

Литература

- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of cardiology Guidelines for the management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
- Второй пересмотр рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваск тер профил 2004; 3(3), ч. I: 105-20.
- Chanudet X, Phong Chau N, De Champvallins M. Very low-dose perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg combination gives higher response and normalization rates than losartan 50 mg in the treatment of essential hypertension. Am J Hypertens 2000; 4: 140A.
- Morgan T, Anderson A. Low dose combination therapy (perindopril, indapamide) compared with irbesartan monotherapy. J Hypertens 2001; 19 (Suppl.2): S235.
- Mogensen CE, Viberti G, Halimi S. Treatment based on a low dose combination of per-indopril and indapamide reduces albuminuria more effectively than enalapril in hyper-tensive type 2 diabetic patients. Am J Hypertens 2002; 15: 21A-2.
- De Luca N, Safar ME, Asmar R, et al. Efficacy of a very low-dose perindopril2mg/indapamide 0.625 mg on cardiac hypertrophy in hypertensive patients: the REASON project. J Hypertens 2002; 20 (Suppl. 4): S164.
- Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient. A comparison with atenolol. Hypertension 2001; 38: 922-6.
- Лопатин Ю.М., Иваненко В.В., Семенова Н.В. и др. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла/индапамида на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у ранее не леченных пациентов с артериальной гипертензией. Кардиология 2004; 5: 48-53.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289: 2560-72.
- Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Circulation 1977; 55: 613-8.

Поступила 23/11-2004

Эффективность эпросартана у больных эссенциальной артериальной гипертонией с учетом ремоделирования миокарда и полиморфизма гена рецептора I типа ангиотензина II

Б.Ш. Каримова, М.Р. Елисеева, Д.Р. Курбанова, Н.З. Сирождидинова, Г.Ж. Абдуллаева, Ф.М. Хасанова

Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз. Ташкент, Республика Узбекистан

Anti-remodeling efficacy of eprosartan in patients with essential hypertension, and gene polymorphism of angiotensin II type 1 receptors.

B.Sh. Karimova, M.R. Eliseeva, D.R. Kurbanova, N.Z. Sirozhiddinova, G.Zh. Abdullaeva, F.M. Khasanova

Republic Specialized Cardiology Center, Ministry of Health, Uzbek Republic. Tashkent.

Цель. Изучить влияние длительной терапии эпросартаном на структурно-функциональное состояние миокарда у больных эссенциальной артериальной гипертонией (ЭАГ), зависимость этого эффекта от структурного полиморфизма гена рецептора (тип 1) ангиотензина II (AT2RI).

Материал и методы. Обследован 121 больной ЭАГ II-III степеней (ВОЗ/МОГ, 1999) мужчин, средний возраст $49,09 \pm 8,34$ лет, с длительностью заболевания от 2 до 15 лет. Параметры центральной гемодинамики и масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) оценивались с использованием эхокардиографии (ЭхоКГ). Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) определялась на основании расчета ММЛЖ и индекса ММЛЖ (ИММЛЖ). За ГЛЖ принимался критерий ИММЛЖ >134 г/м². Методом доплер-ЭхоКГ оценивалось диастолическое наполнение ЛЖ по величинам пиковых скоростей раннего и позднего наполнения и их отношению. Функция эндотелия исследовалась методом доплерографии. Изучались распределения частот аллелей и генотипов полиморфного участка (A1166C) гена сосудистого рецептора (тип 1) ангиотензина II, ассоциация AC-полиморфизма с параметрами гемодинамики, маркерами ГЛЖ и функцией эндотелия (ФЭ) у больных ЭАГ, эффективностью монотерапии эпросартаном.

Результаты. Отмечено значительное преобладание A-аллеля и AA-генотипа A1166C-полиморфного маркера гена AT1RII. Обнаружена ассоциация AC+CC-генотипов с высокой степенью ГЛЖ, нарушением ФЭ, выраженностью диастолической дисфункции ЛЖ. При сопоставимо высокой антигипертензивной эффективности эпросартаном только у больных с AA-генотипом достигнуты выраженная регрессия ГЛЖ и полная нормализация вазорегуляторной ФЭ при 3-месячной терапии.

Заключение. Эпросартан обладал высокой антигипертензивной эффективностью у всех больных. Однако только в группе больных с AA-генотипом достигнуты выраженная регрессия ГЛЖ и полная нормализация вазорегуляторной ФЭ при 3-месячной терапии.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертония, полиморфизм гена AT1RII, эпросартан

Aim. To study the effects of long-term eprosartan treatment efficacy on myocardial structure and function in patients with essential arterial hypertension (EAH), and the association of these effects with structural polymorphism of angiotensin II type 1 receptors (AT2RI).

Material and methods. The study included 121 males with Stage II-III EAH (WHO/ISH, 1999), mean age 49.09 ± 8.34 years, with disease duration of 2-15 years. Central hemodynamics parameters and left ventricular myocardial mass (LVMM) were assessed by echocardiography (EchoCG) method.

Left ventricular hypertrophy (LVH) was identified, according to the values of LVMM and LVMM index (LVMMI). LVH was diagnosed in LVMMI >134 g/m². LV diastolic filling was assessed with Doppler EchoCG, by peak rates of early and late filling, and their ratio. Endothelial function was investigated with Doppler ultrasound. Prevalence of alleles and genotypes of polymorphic fragments (A1166C) of angiotensin II type 1 receptor gene was studied.

© Коллектив авторов, 2005

e-mail: cardio@sarcor.com

Ташкент, Узбекистан, ул. Муртазаева, 4

The association of A/C polymorphism with hemodynamic parameters, LVH markers, endothelial function (EF), and eprosartan monotherapy efficacy, was also investigated.

Results. A significant prevalence of A-allele and AA-genotype of AT1RII gene A1166C-polymorphic marker was observed. AC+CC genotypes were associated with more severe LVH, LV diastolic dysfunction, and EF disturbances. With equally high antihypertensive efficacy of 3-month eprosartan therapy, only AA-genotype patients demonstrated substantial LVH regression and complete normalization of vasoregulatory EF.

Conclusion. Eprosartan demonstrated high antihypertensive efficacy in all participants. But only among AA-genotype patients, substantial LVH regression and complete normalization of vasoregulatory EF was observed during 3-month eprosartan therapy.

Key words: Essential arterial hypertension, AT1RII gene polymorphism, eprosartan

Эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) остается одной из самых актуальных проблем кардиологии в связи с высокими сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [1]. Она характеризуется широкой распространенностью и отсутствием адекватного контроля на популяционном уровне.

В настоящее время выбор антигипертензивной терапии основан на оценке сердечно-сосудистого риска с учетом поражения органов-мишеней (ПОМ) [2]. Доказано, что увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от них при ЭАГ ассоциируется с наличием гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ). ГЛЖ и нарушение диастолической функции (ДФ) сердца служат самостоятельными предикторами неблагоприятного течения заболевания у больных ЭАГ. Одним из перспективных лекарственных препаратов, применяемых для лечения больных ЭАГ, являются блокаторы ангиотензиновых рецепторов I типа (АТ₁-рецепторов) ангиотензина II (АП) — (БАР). Эта группа антигипертензивных средств уже заняла определенные лидирующие позиции в лечении ЭАГ, что, прежде всего, связано с их высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Накапливается все больше данных о перспективе использования БАР у больных с сопутствующими факторами риска (ФР) и осложнениями ЭАГ. Это связано с более полной и селективной блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при их применении. Ряд данных свидетельствует о том, что блокирование эффектов АП может обеспечить дополнительные преимущества этой группе препаратов в реализации кардиопротективного действия [3]. Доказано, что влияние антигипертензивной терапии на степень выраженности ГЛЖ зависит от многих факторов, в т.ч. и от генетических [4]. Известно, ЭАГ относится к мультифакториальным заболеваниям, на развитие которых влия-

ют как внешнесредовые, так и генетические факторы. За последние 10 лет проведены многочисленные исследования в области генетики ЭАГ. Количество изученных генов-кандидатов для ЭАГ у человека постоянно увеличивается. Сегодня оценка полиморфных маркеров генов-кандидатов служит основным подходом к генетической предрасположенности при неблагоприятном течении ССЗ [5-7]. Среди большого числа генов-кандидатов привлекает внимание ген рецептора I типа АП (AT2RI).

Целью данного исследования явилось изучение распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера A1166C гена AT2RI, ассоциации этого маркера с параметрами гемодинамики, маркерами ГЛЖ и дисфункции эндотелия (ДЭ) у больных ЭАГ узбекской национальности; изучение влияния длительной терапии эпросартаном (Теветен®, Солвей-фарма, Германия) на структурно-функциональное состояние миокарда у больных ЭАГ, зависимости данного эффекта от структурного полиморфизма гена AT2RI.

Материал и методы

Обследован 121 больной ЭАГ II-III степеней (ВОЗ/МОГ, 1999) мужчин, средний возраст $49,09 \pm 8,34$ лет, с длительностью заболевания от 2 до 15 лет. Все больные были узбекской национальности. Артериальное давление (АД) измеряли по методу Н.С.Короткова. Показатели внутрисердечной гемодинамики определяли методом эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате «SIEMENS VERSUS PRO» (Германия) с использованием М-режима. ГЛЖ оценивали на основании расчета массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ее индексированной к площади поверхности тела величине — индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) [8]. За ГЛЖ был принят критерий ИММЛЖ $> 134 \text{ г/м}^2$ [9]. ДФ ЛЖ анализировали по показателям доплер-ЭхоКГ. Допплер-ЭхоКГ выполняли в импульсно-волновом режиме. Оценивалось диастолическое наполнение ЛЖ по величинам пиковых скоростей раннего (РЕ) и позднего (РА) наполнения и их отношения (РЕ/РА). Эндотелиальную функцию (ЭФ) определяли методом доплерографии путем изучения потокозависимой дилатации (ДД) плечевой артерии (ПА) в пробе с реактивной гиперемией [10].

Методом Born G 1962 оценивали агрегационную

активность тромбоцитов (ААТ), индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ), выраженную в мкМ АДФ.

За критерий эффективности терапии принималось достижение целевого АД <140/90 мм рт.ст. при отсутствии побочных явлений.

Определение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) крови выполнено у 121 больного ЭАГ II-III ст. и 50 здоровых мужчин узбекской национальности. Для определения аллелей полиморфного участка (A1166C) гена AT2R1 выделялась геномная ДНК из лимфоцитов венозной крови обследуемых методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфный участок гена AT2R1 амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в 50 мкл буфера, содержащего 67 мМ трис-HCl pH 8,8; 16,6 мМ сульфат аммония, 0,01% твин-20, 2 мМ хлорид магния, 0,2 мМ каждого dNTP, по 66 нг праймеров: AT1R-L (5'-CCGACCAT-GTTTGGAGGTTGAGTGAC-3) и AT1R-R (5'-AAAATAACAGGACA-AAAGCAGGCTAGGGAG-3), 2,5 ед. ДНК-полимеразы Tag, 50-100 нг геномной ДНК.

Амплификацию полиморфного участка гена осуществляли на амплификаторе РНС-2 по следующей программе: первый цикл — 94°C/3 мин, 35 циклов — 94°C/1 мин, 65°C/1 мин, 72°C/2 мин, последний цикл — 72°C/6 мин.

Для идентификации аллелей к 15 мкл амплификационной смеси добавляли 2 мкл 10-кратного буфера G содержащего 10 мМ трис-HCl pH 7,5, 10 мМ хлорид магния, 2 мкл БСА (1 мг/мл) и 1 мкл рестриктазы BstDEI (2 ед/мкл). Продукты расщепления разделяли с помощью электрофореза в 2% агарозном либо в 6% полиакриламидном геле. Агарозный гель окрашивали бромистым этидием, полиакриламидный — серебром [11].

При статистической обработке результатов использована программа BIOSTATICS для Windows (версия 4,03). Определяли выборочное среднее (X) и выборочное стандартное отклонение (SD). Сравнительный анализ частоты генотипов и аллелей гена AT2R1 проводили с использованием критерия . Достоверность межгрупповых различий оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. В случаях малочисленности выборки использовались критерии Манна-Уитни. Для всех видов анализа статистически значимым считали значения $p < 0,05$.

Контрольный период предусматривал отмену предшествующей антигипертензивной терапии (при необходимости назначался дибазол) и обследование пациента согласно протоколу. В последующем больным ЭАГ назначалась монотерапия эпросартаном, начиная с 600 мг/сут однократно. При неэффективности каждые 2 недели доза препарата корректировалась с увеличением по 300 мг до достижения целевого АД при отсутствии побочных эффектов. Максимальная доза эпросартана составила 1200 мг/сут.

Результаты исследований

Распределение частот полиморфного маркера A1166C гена AT1R в обследованной группе было следующим: AA — 72,9%, AC — 24,3%, CC — 2,8% ($\chi^2=113,3$; $p=0,000$), A-аллель — 83,6%, C-аллель — 31,8% ($\chi^2=196,4$; $p=0,000$). У 44 здоровых лиц соотношение AA, AC, CC-генотипов составило 68,2%; 31,8%; 0 соответственно ($\chi^2=46,1$; $p=0,000$), а частоты

A и C-аллелей 84%; 16% ($\chi^2=79,1$; $p=0,000$). Таким образом, у больных ЭАГ и здоровых лиц имело место достоверное накопление AA-генотипа и A-аллеля; CC-генотип встречался только у больных. Описанное распределение частот аллелей и генотипов по исследуемому гену у больных ЭАГ и здоровых мужчин узбеков соответствует таковому у европеоидов [7]. Эмпирическое распределение частот генотипов гена AT1R соответствовало теоретически ожидаемым равновесным распределениям Харди-Вайнберга.

Для последующего анализа были образованы 2 подгруппы больных: с AA-генотипом ($n=54$) и с AC+CC-генотипами ($n=20$). Учитывая малочисленность больных с AC-генотипом и CC-генотипом, эти больные были объединены в одну 2 подгруппу. У всех больных по результатам исследования внутрисердечной гемодинамики диагностирована ГЛЖ.

Сравнительный анализ в подгруппах выявил определенную тенденцию к большей выраженности ГЛЖ у больных с AC+CC-генотипами по сравнению с пациентами с AA-гомозиготами: больные с AC+CC-генотипами имели более высокую ММЛЖ — $300,25 \pm 58,64$ г vs $320,77 \pm 77,18$ г соответственно ($p=0,12$) и достоверно высокий ИММЛЖ — $164,8 \pm 39,3$ г/м² vs $177,9 \pm 27,8$ г/м² ($p=0,026$). Это позволяет предположить наличие ассоциации C-аллеля со степенью выраженности ГЛЖ. Систолическая функция миокарда оставалась сохраненной у больных обеих групп. При этом гипертрофический тип диастолической дисфункции (ДД) несколько преобладал у лиц с AA-генотипом в сравнении с AC+CC-генотипами: 40,8% vs 38,2% соответственно, однако без статистически значимых различий ($p=0,96$). При этом у больных с AC+CC-генотипами выявлена более высокая степень нарушения вазорегуляторной ЭФ: эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) в группе с AC+CC генотипами составила $1,78 \pm 7,4\%$ vs $3,15 \pm 7,7\%$ у AA-гомозигот ($p < 0,05$). Следует подчеркнуть, что больные с C-аллелем гена AT2R1 характеризовались большей частотой парадоксальной вазоконстрикции — 75% случаев по сравнению с больными с A-аллелем 25% ($p < 0,05$). Необходимо отметить также, что в этой группе была обнаружена обратная корреляционная связь между нарушенной ЭЗВД и значениями АДср ($r=-0,3$, $p < 0,05$) и относительной толщи-

ной стенок ЛЖ ($r=-0,58$, $p<0,001$). Таким образом, результаты исследования свидетельствовали о высоком накоплении А-аллеля (83,6%), а также АА-генотипа (72,9%) гена АТ2R1 у больных ЭАГ узбекской национальности. Показана негативная роль С-аллеля в формировании ГЛЖ и ДЭ у больных ЭАГ.

Из общего количества больных 41 пациентом была проведена монотерапия эпросартаном. Больные были отобраны методом случайной выборки. Анализ исходных генетических данных показал, что 65,9% больных составили пациенты с АА-генотипом, и 34% — пациенты с АС+СС-генотипами. Среднесуточная доза эпросартана составила $516\pm 49,1$ мг/сут; начальная доза у всех больных была 600 мг/сут однократно. В процессе лечения доза эпросартана титровалась с добавлением каждые 2 недели по 300 мг препарата. Необходимо отметить, что к концу 1 месяца у 21 больного (51,2%) доза эпросартана была снижена до 300 мг/сут однократно в связи с выраженной антигипертензивной эффективностью препарата. Причем больные с АС+СС-генотипами не нуждались в снижении доз препарата, и среднесуточная доза у этих пациентов составила 900 мг/сут, в то время как в группе с АА-генотипом этот показатель составил 442 ± 173 мг/сут.

Исходно у всех больных диагностирована ГЛЖ. При изучении A1166С полиморфизма гена отмечено преобладание аллеля А. Пациенты, выделенные в зависимости от генотипа, достоверно не различались по уровню АД и величине ИММЛЖ: у больных с АА-генотипом АД_{ср} составило $124,9\pm 8,5$ мм рт.ст. vs $123,8\pm 10,2$ мм рт.ст. ($p>0,05$) с АС+СС-генотипами; ИММЛЖ — $173,05\pm 36,7$ г/м² vs $182,1\pm 30,7$ г/м² ($p>0,05$) соответственно.

Исходно у больных, находившихся на монотерапии эпросартаном, гипертрофический тип ДД ЛЖ был выявлен у 63% в группе с АА-генотипом и 75% больных с АС+СС-генотипами, при этом Е/А составило $0,95\pm 0,36$ у.е. и $0,93\pm 0,09$ у.е. соответственно ($p>0,05$). При анализе исходных данных в группе с АС+СС-генотипами была обнаружена корреляционная связь ММЛЖ с Е/А ($r=-0,456$) и Е/А с ΔD ($r=0,3$; $p>0,05$).

Анализ исходных данных показал, что нарушение ЭЗВД было более выражено у больных с АС+СС-генотипами (100%), составив

$\Delta D=-1,19\pm 6,7\%$, причем у 75% этих больных наблюдалась парадоксальная вазоконстрикция $\Delta D=-5,6\pm 1,27\%$). У пациентов с АА-генотипом ЭФ была нарушена у 80% больных, составив $\Delta D 4,3\pm 8,08\%$. Эти изменения были достоверными. Следует отметить, что у больных с АС+СС-генотипами частота парадоксальной вазоконстрикции была равна 64,3% vs 37,0% в группе с АА-генотипом, однако достоверность различий отсутствовала ($p>0,05$). ААТ у пациентов с повреждающим С-аллелем была значительно ниже и составила $1,54\pm 1,25$ мкМ АДФ, по сравнению с больными, имеющими А-аллель — $2,25\pm 1,39$ мкМ АДФ ($p>0,05$).

На фоне монотерапии эпросартаном наблюдалась высокая антигипертензивная эффективность. Достигли целевого АД 71,9% больных. Снижение АД происходило как за счет снижения систолического АД (САД), так и за счет диастолического АД (ДАД). САД до лечения составляло $166,2\pm 16,6$; ДАД — $102,8\pm 7,7$ мм рт.ст. у пациентов с АА-генотипом, а с АС+СС-генотипами эти показатели были несколько выше — $171,3\pm 11,3/104,3\pm 4,8$ мм рт.ст. После лечения АД у больных с АА-генотипом составило $129,8\pm 8,4/80,3\pm 3,3,9$ ($p<0,05$), а у пациентов с АС+СС-генотипами АД снизилось до $130,8\pm 7,2/80,6\pm 2,4$ мм рт.ст. ($p<0,05$). Наряду с высокой антигипертензивной эффективностью наблюдалось значительное улучшение внутрисердечной гемодинамики, выражающееся в регрессе ГЛЖ, коррекции ДД ЛЖ и ДЭ. Необходимо отметить, что у пациентов с АА-генотипом регресс ИММЛЖ составил $7,1\pm 6,7\%$, а с АС+СС-генотипами только $3,8\pm 2,9\%$ ($p>0,05$). Подобные изменения происходили в основном за счет снижения толщины стенок ЛЖ.

На фоне монотерапии эпросартаном отмечалось значительное улучшение ЭФ. У больных с АА-генотипом ЭЗВД достигла нормальных значений; $\Delta D\%$ составила $10,72\pm 5,8\%$ ($p<0,05$). Одновременно у пациентов с наличием повреждающего С-аллеля, не удалось достичь даже нормальных значений ЭЗВД, при этом $\Delta D\%$ была $5,35\pm 2,9\%$. Необходимо отметить, что парадоксальная вазоконстрикция и у тех, и у других больных после проведенной терапии отсутствовала.

Обсуждение

БАР, несмотря на довольно короткий срок применения, заняли лидирующую позицию в

лечении ЭАГ, что связано, прежде всего, с их хорошими эффективностью и переносимостью. Помимо влияния на жесткие конечные точки, такие как летальность, частота инсультов, острых коронарных синдромов, при оценке эффективности препарата уделяется большое внимание структурно-функциональному состоянию миокарда, в частности, степени выраженности ГЛЖ, ДЭ, ДД [12]. Согласно результатам Фремингемского исследования и ряда других смертность от ССЗ у больных ЭАГ при наличии ГЛЖ в 25 раз выше, чем при ее отсутствии, а при увеличении толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) на 0,1 см — в ~7 раз. Учитывая бесспорную роль АП в становлении и прогрессировании ГЛЖ, БАР представляются одной из наиболее перспективных групп препаратов. Полученные в ходе настоящего исследования результаты свидетельствуют об отчетливом регрессе ГЛЖ, улучшении ДЭ и ДД при длительной терапии эпросартаном у больных ЭАГ. Основной задачей выполненного исследования явилась попытка проанализировать влияние генетической предрасположенности на возможность регрессии ГЛЖ, ДЭ, ДД. Связь A1166C полиморфизма гена AT2RI с риском развития ЭАГ и сердечно-сосудистых осложнений в литературе представлена неоднозначно. В исследованиях [13,14] продемонстрирована связь A1166C полиморфизма с ЭАГ, которая подтверждена также данными, полученными в московской популяции [15]. Аллель А и генотип АА ослабляет риск развития ЭАГ, в то время как присутствие аллеля С ассоциируется с повышением этого риска. Имеется разноречивая информация о влиянии полиморфизма A1166C на развитие ГЛЖ. Достоверно большие ММЛЖ, ТЗСЛЖ обнаружены у пациентов с С-аллелем гена AT1RII. У французов-носителей генотипа СС также отмечено усиление развития коронарного атеросклероза и болезни коронарных сосудов сердца [16]. В настоящем исследовании в процессе лечения степень регресса ГЛЖ была менее выражена у больных с наличием повреждающего С-аллеля. Высокая степень ГЛЖ ассоциировалась с нарушением ЭФ и ДД ЛЖ у больных с АС+СС-генотипами. Корреляционный анализ выявил связь ИММЛЖ с Е/А ($r=-0,45$) у больных с наличием повреждающего С-аллеля. Проведенные

исследования позволяют предположить существование отчетливой связи полиморфизма гена AT1RII с ДЭ. Это предположение находит свое подтверждение при корреляционном анализе. Исходно у больных с С-аллелем при значительном нарушении ЭФ (75% больных с парадоксальной вазоконстрикцией), наблюдается корреляционная связь ДД с ИММЛЖ ($r=-0,66$), и ДД с Е/А ($r=0,3$), которая исчезает после лечения. Необходимо учесть, что у пациентов с С-аллелем хотя и наблюдалось некоторое улучшение ЭФ, но показатель ЭЗВД — ДД не достиг нормальных значений, составив $6,36 \pm 2,9\%$. Подобные изменения наблюдались и при изучении сосудодвигательной функции эндотелия и ее связи с геном AT2RI *in vivo* и *in vitro*. При изучении реакции фрагментов внутренней грудной артерии пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование, выявлено, что у больных с СС и АС генотипами достоверно более выражена констрикция артерии на введение фенилэпинефрина, чем у больных с АА генотипом [17]. При исследовании реакции коронарных артерий на в/в введение метилэргоновина по данным количественной ангиографии у лиц с нормальными коронарными артериями зафиксирована более выраженная вазоконстрикция у пациентов с СС-генотипом [18].

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о выраженности процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы у лиц с аллелем С гена AT2RI и об органопротективной эффективности эпросартана у лиц с А аллелем AT2RI.

Выводы

- У больных ЭАГ и здоровых мужчин узбекской национальности обнаружено значительное преобладание А-аллеля и АА-генотипа A1166C полиморфного маркера гена AT2RI; СС-генотип встречался только среди больных.
- Наличие С-повреждающего аллеля гена AT2RI ассоциируется с более выраженной ГЛЖ и высокой степенью ЭД.
- При одинаково высокой антигипертензивной эффективности эпросартана только у больных с АА-генотипом нормализовалась ЭЗВД при 3-месячной монотерапии больных ЭАГ.

Литература

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия 2000: ключевые аспекты диагностики и дифференцированной диагностики, профилактики, клиники и лечения. Метод реком. Под ред проф Моисеева В.С. Москва 2001; 208 с: 17-24.
2. Белоусов Ю.Б. Поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии. Тер архив 1997; 69: 12-5.
3. Лазебник Л.Б., Милукова О.М., Комисаренко И.А. Блокаторы рецепторов ангиотензина II. Метод реком. Москва 2001; 56-62.
4. Бражник В.А., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Наследственные факторы и гипертрофия левого желудочка. Кардиология 2000; 3: 68-73.
5. Затеишиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова и др. Полиморфизм генов NO-синтазы и рецептора ангиотензина II 1-го типа и эндотелиальный гемостаз у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 2000; 11: 28-32.
6. Минушкина Л.О., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.Н. и др. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при артериальной гипертензии. Кардиология 2000; 3: 68-76.
7. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Чистяков Д.А. и др. Клинико-генетические детерминанты ГЛЖ у больных эссенциальной гипертензией. Кардиология 2001; 7: 39-44.
8. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. Circulation 1977; 55: 613-8.
9. Abergel E, Tase M, Bohlader J. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? Am J Cardiol 1995; 75: 489-503.
10. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-5.
11. Минушкина Л.О., Затеишиков Д.А., Кудряшова О.Ю. и др. Дисфункция эндотелия: связь с полиморфизмом гена рецептора (тип 1) ангиотензина II у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 2000; 1: 20-5.
12. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
13. Gemil RM, Drabkin HA. Report of the Second International Work shop on human chromosome 3 mapping. Cytogen Cell Genet 1991; 57: 162-6.
14. Hingorani AD, Brown MJ. A simple molecular assay for the 1166 variant of angiotensin II type 1 receptor gene. Biochem Biophys Res Commun 1995; 231: 725-9.
15. Носиков В.В., Чистяков Д.А., Кобалава Ж.Д. и др. Изучение вклада генов ренин-ангиотензиновой системы в предрасположенность к артериальной гипертензии в московской популяции. Москва 1999; 130-3.
16. Osterop AP, Kofflard MJ, Sandkuij LA, et al. AT1 receptor gene A/C polymorphism contributes to cardiac hypertrophy in subjects with hypertrophy cardiomyopathy. Hypertension 1998; 32: 825-30.
17. Henrion D, Amant C, Benessiano J, et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with an increased vascular reactivity in the human mammary artery in vitro. J Vascular Res 1998; 35: 356-62.
18. Escudero X, Lablanche JM, Amouyel P, et al. The angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with coronary artery vasoconstriction. JACC 1997; 129: 486-90.

Поступила 22/12-2004

Эффект терапевтического обучения пациентов с артериальной гипертонией на приверженность лечению

С. Е. Ушакова, А. В. Концевая, О. В. Княжевская, Т. Б. Концевая, О. А. Назарова, А.М. Калинина*

Ивановская государственная медицинская академия. Иваново.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Москва, Россия

Therapeutic education and treatment compliance in hypertensive patients.

S.E. Ushakova, A.V. Kontsevaya, O.V. Knyazhevskaya, T.B. Kontsevaya, O.A. Nazarova, A.M. Kalinina*

Ivanovo State Medical Academy. Ivanovo, Russia. *State Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia.

Цель. Оценка влияния терапевтического обучения в школе для больных артериальной гипертонией (АГ) на приверженность пациентов лечению.

Материал и методы. Эффективность обучения пациентов с АГ для повышения приверженности лечению оценивалась по общепринятым критериям регулярности самоконтроля артериального давления (АД) и приема антигипертензивных препаратов. Был разработан оригинальный критерий оценки приверженности лечению – готовность больных АГ в полном объеме выполнять рекомендации врача по приобретению антигипертензивных препаратов.

Результаты. Под влиянием обучения подавляющее большинство больных осознают необходимость регулярного приема антигипертензивных лекарств. После обучения в школе для больных АГ стойкая мотивация к регулярному измерению АД возникает лишь у части пациентов. После терапевтического обучения пациенты демонстрируют большую готовность следовать рекомендациям врача, приобретая антигипертензивные средства с доказанной эффективностью.

Заключение. Терапевтическое обучение больных с АГ повышает их приверженность лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертония, терапевтическое обучение, приверженность лечению.

Aim. To study the influence of therapeutic education at the Arterial Hypertension (AH) Patient School on treatment compliance.

Material and methods. Efficacy of AH patients' education, aimed at improving treatment compliance, was assessed by standard criteria – regularity of blood pressure (BP) self-measurement and antihypertensive drug intake. An original criteria was developed – readiness of AH patients to completely fulfill doctor's recommendations on purchasing antihypertensive drugs.

Results. After education at the AH School, most patients realize a need for regular antihypertensive therapy. Strong motivation for regular BP measurement is achieved only in some patients. Educated patients are more ready to follow doctor's recommendations and purchase antihypertensive drugs with proved efficacy.

Conclusion. Therapeutic education of AH patients improves their compliance to the treatment.

Key words: Arterial hypertension, therapeutic education, treatment compliance.

В настоящее время общепризнанным является факт, что приверженность лечению, под которой понимают осознанное выполнение больным назначений врача, в значительной степени определяет прогноз хронических заболеваний [1,2]. Однако многочисленные исследования показывают, что строгое соблюдение врачебных рекомендаций пациентами с хро-

ническими заболеваниями является довольно большой редкостью [3,4].

Одним из современных подходов к решению проблем, связанных с лечением хронических заболеваний, рассматривается терапевтическое обучение пациентов [5]. За рубежом обучение пациентов стало одним из основных методов улучшения борьбы с хроническими заболева-

© Коллектив авторов, 2004

Тел.: (0932) 32-51-48

Факс: (0932) 32-51-81

E-mail: koncanna@yandex.ru

ями [6]. Мероприятия, способствующие повышению приверженности больного лечению, статистически достоверно улучшают эффективность терапии [7].

Среди множества хронических заболеваний артериальная гипертензия (АГ) занимает особое место в связи с широкой распространенностью, высоким риском развития осложнений и крайне низкой приверженностью пациентов лечению. Известно, что обучение больных АГ повышает эффективность терапии этого заболевания [8]. Однако в настоящее время отсутствует единое мнение относительно влияния терапевтического обучения на приверженность пациентов лечению. Ряд исследователей полагает, что обучение пациентов с хроническими заболеваниями повышает информированность больных, но не ведет к реализации полученных знаний на практике [9,10]. Другая точка зрения свидетельствует о том, что обучение пациентов служит одним из наиболее эффективных методов контроля АГ [11].

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния обучения в школе для больных АГ на их приверженность лечению болезни.

Материалы и методы

В исследование были включены 52 пациента с АГ II степени по классификации ВОЗ/МОАГ 1999, прошедшие обучение в школе для АГ, организованной и работающей на базе областного кардиологического диспансера в г. Иваново. Возраст пациентов варьировал от 38 до 60 лет (средний возраст $50,08 \pm 7,25$). Длительность АГ — от 1 до 26 лет (средняя продолжительность $11,89 \pm 9,86$). Средние цифры систолического артериального давления (АД) составили $145,52 \pm 21,02$ мм рт.ст., а диастолического АД — $100,76 \pm 6,71$ мм рт.ст. У пациентов были исключены ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет. У 46% пациентов имели место сопутствующие некардиологические заболевания — язвенная болезнь, мочекаменная болезнь и др.

Во время пребывания в стационаре пациенты проходили структурированный курс: обучение по темам, включающим общее понятие об АГ, ее прогнозе и возможных осложнениях, значении основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний; обучение методам самоконтроля АД и модификации образа жизни; получали общие представления о медикаментозной терапии АГ, поведении при гипертоническом кризе. В основу обучающей программы положены принципы, рекомендованные экспертами ВОЗ: образовательный характер, активное участие больных, наглядность и доступность, ориентация на личность пациента [5].

Обучение проводилось в группах, состоящих из 4-6 больных в течение 1 недели в форме семинаров.

Анализировали влияние обучения на изменение приверженности лечению АГ. Приверженность пациентов лечению оценивалась по следующим общепринятым показателям [12-14]:

- регулярность измерения пациентами АД по данным дневников самоконтроля;
- регулярность приема антигипертензивных препаратов (АГП).

Был предложен дополнительный критерий оценки приверженности пациентов лечению по готовности больных платить за АГП, т.е. определение максимальной суммы денег, которую пациент готов тратить ежемесячно на АГП. С одной стороны, стоимость препаратов рассматривается как один из факторов, влияющих на приверженность пациентов лечению [12,15]. С другой стороны, оценка готовности потребителя платить за товар служит одним из самых распространенных маркетинговых методов изучения спроса [16].

Уровень приверженности по описанным критериям оценивался до обучения, сразу после, а также через 1 и 6 месяцев.

Для оценки достоверности применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Результаты обрабатывались с помощью пакета программ «Statistica 5.0».

Результаты

Регулярность измерения АД пациентами. До обучения только 28,8% больных, включенных в исследование, измеряли АД ежедневно, 61,5% измеряли АД при ухудшении самочувствия и 9,7% вообще не измеряли АД (рисунок 1).

Сразу после обучения в 2 раза возросла доля пациентов, согласившихся с необходимостью регулярного контроля АД — с 28,8% до 65,4% ($p < 0,05$). Однако 35,1% пациентов, по-прежнему, не считали нужным измерять АД ежедневно. Ни один из больных не высказывал намерения не измерять АД вообще.

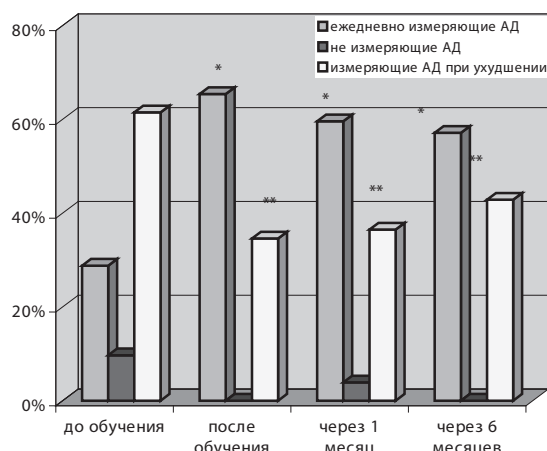
Через 1 и 6 месяцев после обучения вышеописанные тенденции сохранялись. Через 6 месяцев после обучения доля пациентов, измеряющих АД ежедневно, несколько снизилась, но осталась достоверно выше исходной.

Регулярности приема пациентами АГП. До обучения только 38,5% больных принимали АГП ежедневно, 50% — только при ухудшении самочувствия, а 11,5% вообще не пользовались АГП (рисунок 2).

После обучения достоверно выросло количество пациентов, принимающих АГП ежедневно, — с 38,5% до 82,7% ($p < 0,05$). Достоверно сократилось число больных, принимающих АГП при ухудшении самочувствия — с 50% до 16,2% ($p < 0,05$). Сразу после обучения не было ни одного пациента, который отказался от приема АГП.

В течение 6 месяцев доля больных, использующих АГП ежедневно, оставалась стабильно выше, чем до обучения.

Готовность пациентов платить за АГП. Средняя сумма денег, которую пациент был готов



Примечание: * — различие показателя до и после обучения достоверно, $p < 0,05$; ** — различие показателя до и после обучения достоверно, $p < 0,05$

Рис. 1. Динамика показателя регулярности измерения АД больными АГ под влиянием обучения.

отдать за АГП в месяц до обучения, составляла $230,4 \pm 199,6$ руб., после обучения — от 100 до 1500 руб., в среднем 327 ± 272 руб. ($p < 0,05$). Всех больных АГ в зависимости от их готовности платить за АГП, можно было разделить на 3 группы. В I группу вошли пациенты, готовые платить < 100 руб. в месяц за АГП. При анализе потребления АГП в этой группе оказалось, что эти пациенты в основном сохраняли приверженность к рутинным, утратившим свое значение АГП, без доказанной эффективности (клофелин, адельфан). Во II группу были включены больные, готовые платить от 100 до 300 руб. в месяц. Пациенты этой группы принимали современные АГП с доказанной эффективностью, но реагируя на стоимость препарата, эта категория пациентов использовала в основном препараты-дженерики (энап, эгилек, атенолол и т. д.). III группа состояла из больных, готовых платить > 300 руб. в месяц за АГП. Это

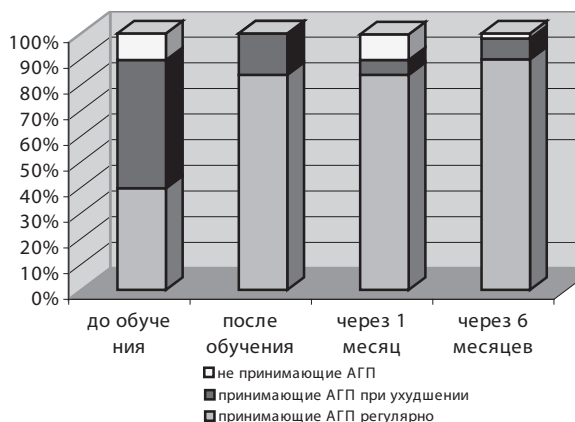


Рис. 2 Регулярность приема АГП до, после обучения, через 1 и 6 месяцев.

были пациенты с сформированной готовностью точно следовать рекомендациям врача вне зависимости от стоимости лечения.

До обучения 45,5% пациентов принимали в основном рутинные препараты, 45,5% — дженерики, а 9% — оригинальные препараты высокой стоимости (рисунок 3).

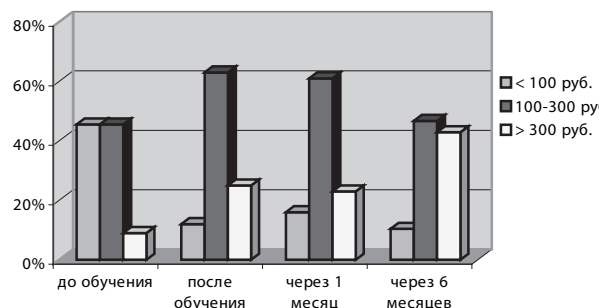
После обучения существенно сократилась доля пациентов, сохранявших приверженность к рутинным препаратам — с 45,5% до 12% ($p < 0,05$). Выросло число больных согласных на лечение современными генерическими препаратами в адекватных дозах и комбинациях с 45,5% до 63% ($p < 0,05$) и доля пациентов готовых полностью следовать рекомендациям врача — с 9% до 25% ($p < 0,05$). Через 1 месяц после обучения вышеуказанные тенденции сохранялись. Однако через 6 месяцев после обучения достоверно увеличилось, по сравнению со всеми предыдущими периодами наблюдения, количество больных готовых полностью следовать рекомендациям врача — 42,9% пациентов тратили на АГП > 300 руб. в месяц.

Достижение пациентами целевых уровней АД. До обучения только у 8% пациентов зафиксированы целевые значения АД. Через 1 месяц после обучения доля больных с целевым уровнем АД составила 32,73%, а через 6 месяцев — 50,2% (рисунок 4).

Таким образом, динамика показателя достижения пациентами целевого АД в целом соответствует динамике выбранных показателей приверженности.

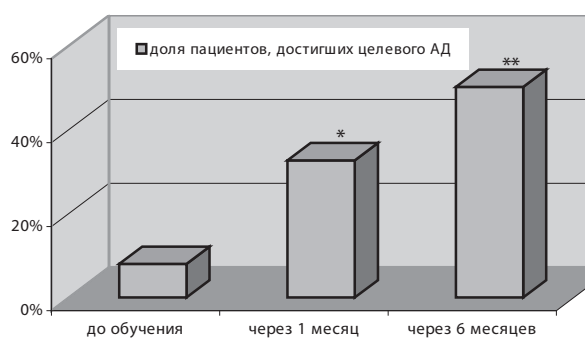
Обсуждение

Полученные результаты позволяют сделать вывод о положительном влиянии терапевтического обучения больных АГ на их приверженность лечению. Сразу после обучения получено значимое повышение приверженности, оцененное по



Примечание: разница всех показателей до обучения с показателями после обучения достоверна, $p < 0,05$.

Рис. 3 Динамика показателей готовности пациентов платить за АГП.



Примечание: *, ** — различия показателей достоверны, $p < 0,05$.

Рис. 4 Доля пациентов, достигших целевого АД.

общепринятым критериям регулярности измерения АД и приема АГП. В последующие 6 месяцев достигнутый высокий уровень приверженности сохранялся.

Предложен дополнительный критерий оценки приверженности пациентов лечению по готовности больных приобретать АГП. Показатель готовности платить широко используется при маркетинговых исследованиях, но ранее не

Литература

- McCormack PM, Lawlor R, Donegan L, et al. Knowledge and attitudes to prescribed drugs in young and elderly patients. *Irish Med J* 1997; 90: 29-30.
- Allegra L. Deliberate non-compliance due to dislike of medications. *Eur Resp Rew* 1995; 5(28): 170-2.
- Brus SH, van der Laar M, Tool E, et al. Compliance in rheumatoid arthritis and the role of formal patient education. *Semin Arthr Rheum* 1997; 26(4): 702-10.
- Chemlic F, Doughty A. Objective measurement of compliance in asthma treatment. *Ann Allergy* 1994; 73(6): 527-32.
- Терапевтическое обучение больных. Программа непрерывного обучения для работников здравоохранения в области профилактики хронических заболеваний. Отчет рабочей группы ВОЗ. Москва 2001.
- Mashida K. Efficacy of pulmonary rehabilitation. *Nippon Rinsho* 1999; 7(9): 2069-73.
- McDonald HP, Gard AX, Haynes RB. Intervention to enhance patient adherence to medication prescription. *JAMA* 2001; 288: 2868-79.
- Zernike W, Henderson A. Evaluating the effectiveness of two teaching strategies for patients hypertension. *J Clin Nyrs* 1998; 7: 37-44.
- Ehlebraht-Kohig I, Bonish A. Basic principles in rheumatoid patient education. Theoretical principles and didactic aspects. *Z Rheumat* 2002; 61(1): 39-47.
- Конради А.О., Собалева А.В., Максимова П.А. и др. Обучение больных гипертонической болезнью — бессмысленная трата времени или реальный инструмент повышения качества контроля заболевания. *Артер гипертенз* 2002; 8(6): 217-20.
- Weingarten SR, Henning JM, Banamgarav E, et al. Intervention used in disease management programmes for patients with chronic illness — which ones work? *BMJ* 2002; 325: 925-8.
- Моисеев В.С., Кобалава Ж. Д. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии. *Сердце* 2002; 1(5): 228-31.
- Metry JM. Measuring compliance in clinical trials and ambulatory care. In: Metry JM, Meyer UA, eds. *Drug regimen compliance: issues in clinical trials and patients management*. Chichester: Wiley 1999: 1-21.
- Nuesch R, Schroeder K, Dieterle T, et al. Relation between insufficient response to antihypertensive treatment and poor compliance with treatment: a prospective case-control study. *BMJ* 2001; 323: 142-6.
- Cleemut I, Kesteloot K, DeGeest S. A review of the literature on the economics of noncompliance. Room for methodological improvement. *Health Policy* 2002; 59: 65-94.
- Котлер Ф., Армстронг Г., Сондерс Д., Вонг В. Основы маркетинга. «Вильямс» 2002.

Поступила 19/01-2004

Бисопролол и препараты магния при лечении артериальной гипертензии

А.М. Шилов, М.В. Мельник, М.В. Чубаров

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва, Россия

Bisoprolol and magnesium medications in arterial hypertension treatment

A.M. Shilov, M.V. Mel'nik, M.V. Chubarov

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia.

Цель. Изучить терапевтическую эффективность селективных β_1 -адреноблокаторов, в сочетании с препаратами магния при лечении артериальной гипертензии (АГ) и их участие в нормализации реологических параметров крови: агрегационной активности тромбоцитов (АТр), электрофоретической подвижности эритроцитов (ЭФПЭ), липидного спектра крови, содержания магния в сыворотке крови и эритроцитах.

Материал и методы. Обследованы 100 больных: 20 — с нормальным артериальным давлением (АД), средний возраст $53,1 \pm 5,8$ лет, 80 — с АГ I–II степеней, средний возраст — $51,41 \pm 6,3$ лет. Дефицит магния — концентрация магния в эритроцитах (Эр) $< 1,6$ ммоль/л, был у 32 больных АГ (40%) — подгруппа А; подгруппа Б — 48 больных, концентрация магния в Эр $> 1,6$ ммоль/л; монотерапия бисопрололом $7,5 \pm 0,15$ мг/сут в течение 6 месяцев. В подгруппе А к терапии бисопрололом был добавлен препарат магния.

Результаты. В подгруппе А к концу лечения отмечено снижение систолического АД (САД) на 15%, диастолического АД (ДАД) — на 21,3%, в подгруппе Б САД снизилось на 13,3%, ДАД на 16,3%. Выявлена корреляционная связь концентрации Mg в Эр с уровнями САД и ДАД. АТр в подгруппе А снизилась к концу 6 месяца лечения на 31,8%; в подгруппе Б — на 19% ($p < 0,05$). Выявлена тесная прямая корреляционная связь между АТр и АД. ЭФПЭ в подгруппе А после проведенного лечения увеличилась на 19,7% ($p < 0,05$); в подгруппе Б — на 11,1% ($p < 0,05$). ЭФПЭ находится в тесной обратной корреляционной связи с уровнями АД. ЭФПЭ находится в тесной корреляционной связи с концентрацией в Эр магния и индексом атерогенности (ИА) плазмы. ИА уменьшился на 50,6% за счет снижения концентрации триглицеридов на 15,1%, холестерина липопротеидов низкой плотности — 40,9%, увеличения холестерина липопротеинов высокой плотности на 30,6% ($p < 0,01$).

Заключение. Бисопролол в сочетании с препаратами магния в программе лечения АГ снижают АТр, ИА, повышают ЭФПЭ, что суммарно эффективно нормализуют уровни САД и ДАД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, реология крови, магний, бисопролол.

Aim. To investigate therapeutic efficacy of selective beta-1-adrenoblockers combined with magnesium (Mg) medications, in the treatment of arterial hypertension (AH), as well as their role in blood rheology normalization: effects on platelet aggregation activity (API), red blood cell electrophoretic mobility (RBC EPM), lipid profile, serum and RBC Mg levels.

Material and methods. One hundred patients were examined: 20 normotensives (mean age 53.1 ± 5.8 years), and 80 hypertensives with Stage I–II AH (mean age 51.41 ± 6.3 years). Mg deficit — RBC Mg concentration < 1.6 mmol/l — was observed in 32 AH patients (40%; subgroup A). Subgroup B included 48 hypertensive individuals with RBC Mg concentration > 1.6 mmol/l. Bisoprolol monotherapy (7.5 ± 0.15 mg/d) lasted for 6 months. In subgroup A, bisoprolol was combined with Mg medication.

Results. By the end of the treatment, there was a decrease of systolic blood pressure (SBP) by 15%, and diastolic blood pressure (DBP) by 21.3% in subgroup A. In subgroup B, SBP declined by 13.3%, DBP — by 16.3%. RBC Mg concentration correlated with SBP and DBP levels. After 6 months of treatment, API declined by 31.8% and 19% in subgroups A and B, respectively ($p < 0.05$). There was a strong positive correlation between API and BP level. RBC EPM increased by 19.7% ($p < 0.05$) and 11.1% ($p < 0.05$) in subgroups A and B, respectively. RBC EPM correlated with BP level, RBC Mg concentration, and plasma atherogenicity index (AI). AI decreased by 50.6%, due to reduced triglycerides (-15.1%) and low-density lipoprotein cholesterol (-40.9%) levels, and increased high-density lipoprotein cholesterol levels ($+30.6\%$) ($p < 0.01$).

Conclusion. Bisoprolol, combined with Mg medications in AH treatment program, decreased API, AI, increased RBC EPM, that resulted in SBP and DPB levels normalization.

Key words: Arterial hypertension, blood rheology, magnesium, bisoprolol.

© Коллектив авторов, 2004

Тел.: (095) 268-76-66

Артериальная гипертензия (АГ) в экономически развитых странах относится к числу наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний среди взрослого населения с высоким риском поражения органов-мишеней: мозговые инсульты, инфаркт миокарда (ИМ), первичный нефросклероз. Гетерогенность этиологии и механизмов формирования высоких цифр артериального давления (АД) в настоящее время общепринята клиницистами-кардиологами. По мнению Арабидзе Г.Г. 1999, «мозаичная теория» демонстрирует тесное взаимодействие различных механизмов, составляющих интегральную систему регуляции АД [1]. Эта концепция привлекает все большее внимание исследователей и клиницистов. Однако общепринятая концепция патогенеза АГ недостаточно учитывает вклад нарушений реологических свойств крови, зависящих от белково-липидного состава и функционального состояния форменных элементов крови (тромбоциты, эритроциты, лейкоциты) в формировании высоких значений АД, как интегрального показателя нарушений центральной и периферической гемодинамики.

Последние годы клинической практики характеризуются повышенным вниманием к изучению процессов агрегации тромбоцитов, эластичности и подвижности эритроцитов (Эр) в сопоставлении с плазменными компонентами крови у больных АГ [2-5].

Современную кардиологию невозможно представить без препаратов группы β -адреноблокаторов (БАБ), которых в настоящее время известно > 20 наименований. За более чем 30-летний период применения БАБ заняли прочные позиции в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В неосложненных случаях медикаментозное лечение АГ традиционно начинают с диуретиков и БАБ, снижающих риск развития ИМ, нарушения мозгового кровообращения и внезапной кардиогенной смерти [5,6].

В клинической практике накоплен опыт использования кардиоселективного β_1 -адреноблокатора — Бисопролол (Бисогамма®, Верваг Фарма, Гмбх и Ко. КГ, Германия) в лечении ССЗ, в частности АГ. Кардиоселективность — одна из основных клинически значимых фармакокинетических характеристик БАБ, обеспечивающих безопасность их применения (низкая частота побочных эффектов). Из современных

БАБ высоким индексом кардиоселективности (соотношение β_1/β_2 -блокады) обладает бисопролол — 75.

Однако в накопленном клиническом опыте по применению бисопролола при лечении ССЗ в основном обсуждаются гемодинамические аспекты и качественные показатели жизни [7-9]. Практически ни в одной работе нет конкретных данных о роли бисопролола в контроле за реологическими показателями крови у больных АГ, что и является целью данной работы.

Материал и методы

В исследование включены 100 пациентов: 80 больных АГ 1–2 степеней, 1–3 риском (ВОЗ\МОАГ 1999 г), в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст — $51,41 \pm 6,3$), 47 мужчин и 33 женщины. Длительность заболевания АГ в среднем составила $6,4 \pm 2,1$ года. Практически у всех пациентов была сопутствующая ишемическая болезнь сердца (ИБС). Контрольную группу составили 20 лиц с нормальным АД: средний возраст — $53,1 \pm 5,8$ лет статистически не отличался от исследуемой группы ($p > 0,05$), 11 мужчин, 9 женщин.

В зависимости от уровня концентрации магния в эритроцитах больные АГ были распределены на две подгруппы: А — АГ с дефицитом магния, $n=32$ (40%); Б — АГ без дефицита магния, $n=48$.

Селективный β_1 -блокатор — Бисогамма® применялся в качестве монотерапии по нарастающей схеме в зависимости от клинического эффекта от 2,5 мг до 10,0 мг однократно в сутки в течение 6 месяцев у 48 больных АГ без клеточного дефицита магния. У 32 пациентов с АГ и дефицитом магния к терапии селективным β_1 -блокатором — Бисогамма® был добавлен магниевый-содержащий препарат Магнерот® той же фирмы 1–2 г в сутки.

У всех пациентов с АГ до и после 4-недельной и 6-месячной терапии изучали агрегационную активность тромбоцитов (АТр), электрофоретическую подвижность эритроцитов (ЭФПЭ), исследовали клинические и биохимические показатели крови: гематокрит (Ht), липидный профиль, фибриноген, глюкозу.

Нормативные показатели реологии крови были определены в контрольной группе ($n=20$) при прохождении очередного, рутинного диспансерного обследования.

Тромбоцитарный гемостаз изучали путем записи АТр на лазерном агрегометре — Aggregation Analyser-Biola Ltd (Юнимед, Москва) по методу Born G, 1962, в модификации O'Brien. В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) (фирма «Serva», Франция) в конечной концентрации 0,1 мкМ.

ЭФПЭ определяли на цитофотометре «Opton» в режиме: $I=5\text{мА}$, $V=100\text{В}$, $t=25$ град. Передвижение Эр регистрировали в фазово-контрастном микроскопе при увеличении в 800 раз. ЭФПЭ вычисляли по формуле: $B=I/t \cdot E$, где I — путь Эр в сетке окуляра микроскопа в одну сторону (см), t — время прохождения (сек), E — напряженность электрического поля (В/см). В каждом случае рассчитывалась скорость миграции 20–30 Эр. Нормальная величина ЭФПЭ — $1,128 \pm 0,018$ мкм/см/сек⁻¹/В⁻¹.

Содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и три-

глицеридов (ТГ) определяли энзиматическим методом на автоанализаторе FM-901 (LabSystems, Финляндия) с использованием реактивов фирмы Randox (Франция).

Концентрацию ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) и ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) последовательно рассчитывали по формуле Friedewald WT, 1972:

$$\text{ХС ЛОНП} = \text{ТГ}/2,2$$

$$\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛОНП} + \text{ХС ЛВП})$$

Расчет индекса атерогенности (ИА) проводился по формуле А.И. Климова, 1977:

$$\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛВП}) / \text{ХС ЛВП}$$

Концентрацию фибриногена в плазме крови определяли фотометрически с турбидиметрическим методом регистрации «Fibrintimer» (Германия), с помощью коммерческих наборов «Multifibrin Test-Kit» (Behring AG).

Количественное определение магния в сыворотке выполнялось фотометрическим методом, по цветной реакции с ксиледином синим. Для исследования использовался анализатор Master Screen с применением реактивов «Human». Аналогичным образом определяли количество магния в эритроцитах после их лизиса в хлорной кислоте по Bonney. Референтные значения концентрации магния в эритроцитах — 1,65–2,65 ммоль/л, в сыворотке — 0,74–1,0 ммоль/л.

Величину комплекса интима-медиа (ВКИМ) дистальных участков общей сонной (ОСА) и бедренной артерий (БА) оценивали доплер ультразвуковым исследованием (УЗИ) в В-режиме по методике Pignolli P, 1986 на аппарате ELEGRA фирмы Simens линейным датчиком 5–10 мГц (рисунок 3).

Модуль Юнга (МЮ) — отношение нагрузки (сила на единицу площади сосуда) к растяжению (относительное изменение линейного расстояния, определяемого вдоль вектора сила-воздействие) рассчитывали по формуле:

$$\text{МЮ} = (R \cdot \text{ПД}) / (\text{ВКИМ} \cdot \text{ИДА})$$

где R — радиус артерии; ПД — пульсовое давление; ИДА — изменение диаметра артерии за один сердечный цикл.

Все результаты исследования обработаны алгоритмами биометрии математической статистики № 1,2,14,20 (Плохинский М.А., 1962).

Результаты

Суммарные результаты исходного исследования в контрольной группе и у больных АГ в зависимости от концентрации магния в эритроцитах представлены в таблице 1.

Обращает на себя внимание исходно повышенное агрегационное состояние тромбоцитов в группе пациентов с АГ по сравнению с нормотониками: у нормотоников АТр — $44,2 \pm 3,6\%$, суммарно у больных АГ — $68,5 \pm 6,7\%$, т.е. на 55% больше; разница достоверна по третьему порогу вероятности безошибочного прогноза ($p < 0,001$). Аналогично отмечено снижение ЭФПЭ в группе больных АГ по сравнению с нормотониками на 42,3%: в контрольной группе — $1,128 \pm 0,018$ мкм/см/сек⁻¹/В⁻¹, суммарно в исследуемой группе пациентов с АГ — $0,872 \pm 0,012$ мкм/см/сек⁻¹/В⁻¹; разница ста-

тистически достоверна по второму порогу вероятности безошибочного прогноза ($p < 0,01$). В подгруппах А и Б больных АГ статистически достоверной разницы в функциональном состоянии форменных элементов крови не получено, однако в подгруппе А (дефицит магния) имеет место тенденция к более выраженным изменениям ЭФПЭ и АТр.

Суммарный показатель липидного профиля ИА также был повышен в группе больных АГ по сравнению с контрольной группой на 95% (почти вдвое): $1,84 \pm 0,05$ vs $3,59 \pm 0,09$ соответственно ($p < 0,001$).

Показатели уровней фибриногена и глюкозы в сыворотке крови контрольной и исследуемой групп статистически не отличались друг от друга, хотя имела место тенденция в сторону увеличения у больных АГ.

В таблице 2 представлена динамика реологических параметров крови и состояние резистивных сосудов в различные сроки лечения больных АГ с дефицитом магния и без дефицита магния.

В подгруппе А, на фоне в/в введения магний-содержащего препарата Кормагнезина® той же фирмы — 20 мл на 100 мл 5% глюкозы с 4 ЕД инсулина два раза в сутки в течение недели стационарного лечения, с последующим переходом на пероральный прием Магнерота® (1–2 г в сутки), отмечена положительная динамика концентрации магния в эритроцитах и сыворотке крови: в эритроцитах концентрация магния последовательно увеличилась на 36,9% и к концу программы исследования — на 39,1%, разница статистически достоверна ($p < 0,001$); в сыворотке — на 17,7% и 16,5% соответственно ($p < 0,05$). В подгруппе Б концентрация магния в эритроцитах и сыворотке крови оставалась на исходном уровне. Показатели содержания фибриногена и глюкозы в сыворотке крови контрольной и исследуемой групп статистически не отличались друг от друга, хотя отмечена тенденция в сторону их увеличения у больных АГ.

В подгруппе А отмечено снижение САД, по сравнению с исходным уровнем последовательно на 13,6% и 15% ($p < 0,01$); ДАД уменьшилось на 17,4% и 21,3% ($p < 0,01$). В подгруппе Б у больных АГ имела место менее выраженная динамика со стороны САД и ДАД: САД последовательно уменьшилось на 11,5% и 13,3%, ДАД — на 14,5% и 16,3% ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ между дина-

Таблица 1

Исходные результаты исследования реологических параметров крови и доплер УЗИ магистральных сосудов в контрольной группе и у больных АГ

	Нормотоники (n=20)	АГ I–II ст. (n= 80) до лечения	
		А (n=32) Дефицит Mg	Б (n=48) Без дефицита Mg
Mg ⁺⁺ – эритроциты, ммоль/л	1,81±0,08 (1,65–2,55)	1,38±0,09 (1,24–1,6)	1,76±0,09 (1,65–1,97)
Mg ⁺⁺ – сыворотка, ммоль/л	0,85±0,05 (0,65–1,1)	0,7±0,06 (0,7–0,85)	0,83±0,08 (0,71–0,95)
САД, мм рт.ст.	123,7±1,12	155,4±5,2	153,7±6,1
ДАД, мм рт.ст.	83,5±1,01	106,8±2,2	101,2±3,9
АТ, %	44,2±3,6	72,1±5,2	65,7±3,9
ЭФПЭ, мкм/см/сек ⁻¹ /В ⁻¹	1,128±0,018	0,844±0,009	0,891±0,008
ХС, ммоль/л	4,25±0,51	5,41±0,35	5,32±0,41
ТГ, ммоль/л	1,12±0,06	1,86±0,07	1,91±0,07
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,51±0,05	0,845±0,06	0,87±0,07
ХС ЛНП, ммоль/л	1,634±0,09	3,45±0,08	3,32±0,06
ХС ЛВП, ммоль/л	1,5±0,09	1,11±0,06	1,135±0,87
ИА, %	1,84±0,05	3,59±0,45	3,69±0,08
Фибриноген, г/л	2,93±0,65	3,58±0,71	3,49±0,46
Глюкоза, ммоль/л	3,92±0,6	4,58±0,52	4,62±0,24
Ht, %	44,1±0,6	46,2±0,5	45,1±0,45
ВКИМ, мм ОСА БА	0,84±0,1 0,093±0,09	1,153±0,03 1,23±0,03	1,148±0,04 1,216±0,03
МЮ, Н/м ² ОСА БА	528±24,3 693±21,3	664±26,5 792±25,1	657±27,1 779±26,3

Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД.

микой концентрации магния в эритроцитах, САД и ДАД: $r_{MgЭр - САД} = -0,58$, $r_{MgЭр - ДАД} = -0,64$ ($p < 0,01$), свидетельствует, что чем выше концентрация магния в эритроцитах, тем более эффективно снижается АД, особенно ДАД, на фоне лечения БАБ.

АТр в подгруппе А снизилась на 24,8% и 31,8%; в подгруппе Б — на 15,8% и 19% соответственно ($p < 0,05$). Выявлена тесная прямая корреляционная связь между динамикой уровней АТр и АД: $r_{АТр - САД} = 0,67$ и $r_{АТр - ДАД} = 0,72$ ($p < 0,01$).

ЭФПЭ в подгруппе А после лечения последовательно увеличилась на 17,4% и 19,7% ($p < 0,05$); в подгруппе Б — на 10,8% и 11,1% ($p < 0,05$). Увеличение скорости ЭФПЭ находится в тесной обратной корреляционной связи с динамикой уровней АД: $r_{ЭФПЭ - САД} = -0,56$, $r_{ЭФПЭ - ДАД} = -0,78$ ($p < 0,01$). Качество функционального состояния эритроцитов находится в тесной корреляционной связи с концентрацией в нем магния и

ИА плазмы: $r_{ЭФПЭ - MgЭр} = 0,74$, $r_{ЭФПЭ - ИА} = -0,74$ ($p < 0,01$).

Зафиксировано снижение ИА последовательно на 43,2% и 50,6%, за счет снижения концентрации ТГ на 12,4% и 15,1%, ХС ЛНП — на 34,5% и 40,9% и увеличения ХС ЛВП на 29,7% и 30,6%.

Существенной, статистически достоверной зависимости в сторону уменьшения концентрации фибриногена и глюкозы в сыворотке крови не получено.

Отмечено статистически недостоверное снижение показателей Ht от $46,2 \pm 0,5\%$ до $44,4 \pm 0,7\%$ ($p > 0,05$).

ВКИМ в ОСА и БА на протяжении всего периода наблюдения не отличался от исходного уровня ($p > 0,05$) независимо от программы лечения, что свидетельствует о профилактическом эффекте в процессе ремоделирования резистивных сосудов у больных АГ.

МЮ — косвенный показатель дилатационного резерва сосудов — в ОСА и БА у боль-

Динамика реологических параметров крови, величины комплекса интима-медия и МЮ в зависимости от сроков лечения больных АГ

	Подгруппа А (n=38) Бисогамма® + Магнерот®			Подгруппа Б (n=42) Бисогамма®		
	До леч.	Выписка	6 мес.	До леч.	Выписка	6 мес.
Mg ⁺⁺ -Эр. ммоль/л	1,38±0,09	1,89±0,1	1,92±0,08	1,76±0,09	1,85±0,08	1,84±0,07
Mg ⁺⁺ -Св. ммоль/л	0,79±0,06	0,93±0,05	0,92±0,04	0,83±0,08	0,85±0,06	0,82±0,04
САД, мм рт.ст.	155,4±5,2	134,2±4,1	132,1±4,5	153,7±6,1	136,1±3,2	133,2±3,7
ДАД, мм рт.ст.	106,8±4,2	88,2±2,9	84,1±3,5	101,2±3,9	86,5±3,6	84,7±3,8
АТр, %	72,1±5,2	54,2±5,1	49,2±4,7	65,7±3,9	55,3±4,6	53,2±3,8
ЭФПЭ, мкм/см/сек/В	0,844±0,01	0,991±0,01	1,01±0,007	0,891±0,01	0,987±0,01	0,99±0,008
ИА	3,87±0,45	2,2±0,2	1,91±0,15	3,69±0,28	2,25±0,24	2,1±0,25
ВКИМ ОСА	1,153±0,03	1,152±0,04	1,151±0,04	1,148±0,04	1,149±0,03	1,146±0,04
ВКИМ ОБА	1,23±0,03	1,235±0,035	1,231±0,04	1,216±0,03	1,215±0,04	1,216±0,04
МЮ ОСА	664±26,5	564±27,4	542±25,2	657±27,1	569±26,1	551±26,8
МЮ ОБА	792±25,1	721±25,7	715±26,4	779±26,3	731±24,1	716±25,7

ных обеих подгрупп значительно изменялся: А — МЮ в ОСА соответственно уменьшился на 15,1% и 18,4%, в БА — на 9% и 9,7%; в подгруппе Б — МЮ в ОСА последовательно уменьшился на 13,4% и 16,1%, в БА — на 6,2% и 8,1% ($p < 0,05$).

Обсуждение

Согласно существующей формуле: АД = МО • ПСС, величина АД линейно зависит не только от состояния насосной деятельности сердца, показателем которой является минутный объем (МО), но и от периферического сосудистого сопротивления (ПСС). ПСС в свою очередь, согласно упрощенной формуле Пуазейля, зависит обратно пропорционально от тонуса сосудов, который определяет диаметр просвета сосудов, но и прямо пропорционально от длины сосудистого русла и вязкостных параметров крови, т.е. от реологических свойств крови:

Общее ПСС = $L \cdot \eta / S$, где S — площадь просвета сосудов, L — длина сосудистого русла, η — реология крови.

Реологические свойства крови включают в себя глюкозо-белково-липидный состав, количество (Ht) и функциональное состояние форменных элементов, коагуляционный потенциал.

Общеизвестно, что применение селективных БАБ, в частности Бисогамма®, для лечения АГ направлено на уменьшение МО за счет отрицательных хронотропного и инотропного эффектов, т.е. уменьшение ударного объема

(УО) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), т.к. $МО = УО \cdot ЧСС$.

В настоящее время доказано, что повышенное агрегационное состояние тромбоцитов вносит определенный вклад в повышение АД, через секрецию тромбоксана А₂, мощного вазоконстриктора [2-4]. Тромбоцит — сложная по структуре и функции кровяная клетка. Она реализует свое функциональное состояние через адreno-рецепторы, аналогичные кардиомиоцитам и гладкомышечным клеткам сосудов. Поэтому использование БАБ при лечении АГ оказывает эффект «успокоения» тромбоцитов, делая их нечувствительными к катехоламинам, что подтверждается результатами ряда исследований. В настоящей работе после 4-недельного лечения Бисогаммой® больных АГ отмечено снижение агрегационной активности тромбоцитов суммарно по всей группе на 20,1%, косвенно свидетельствующее о наличии в тромбоцитарной мембране β -адренорецепторов. Одновременно обнаружена статистически достоверная корреляционная связь между уровнями САД, ДАД и агрегационным состоянием тромбоцитов. $r_{АТр - ДАД} = 0,72$ ($p < 0,001$), $r_{АТр - САД} = 0,67$ ($p < 0,01$).

Увеличение ЭФПЭ суммарно по всей группе больных АГ на 14,6% на фоне лечения Бисогаммой®, возможно опосредовано через нормализацию липидного профиля в сторону антиатерогенности. Известно, что нарушения липидного состава эритроцитарных мембран является одной из причин снижения способ-

ности эритроцитов к деформации, а, следовательно, к нарушению их подвижности и в целом — текучести крови, что способствует повышению ПСС и АД.

Нормализация липидного профиля у больных АГ на фоне лечения Бисогаммой® в сочетании с Магнеротом® подтверждается результатами наблюдений: ИА снизился на 43,1% (p<0,001) преимущественно за счет увеличения ХС ЛВП на 29,7%, (p<0,001). Аналогичная динамика получена в исследованиях других авторов [7,8,10], что указывает на преимущество Бисогаммы® (метаболически нейтрален), действующим началом которого является

Бисопролол, перед другими БАБ в лечении АГ, которые способствуют изменению липидного профиля в сторону атерогенности.

Таким образом, Бисогамма® в сочетании с препаратами магния в программе лечения АГ обладают многопотенциальным действием: помимо прямого влияния на структуры сердечно-сосудистой системы, нормализуют реологические свойства крови, снижают агрегационную активность тромбоцитов, повышают электрофоретическую подвижность эритроцитов, снижают ИА, что суммарно более эффективно нормализует уровни САД и ДАД.

Литература

1. Арабидзе Г.Г. Принципы лечения артериальной гипертензии. Место антагонистов кальция. «Кардиология 99». Тр I международ. науч. форума 1999; 54-7.
2. Задионченко В.С., Богатырева К.М., Станкевич Т.В. Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз и реологические свойства крови при лечении тенололом больных гипертонической болезнью. Кардиология 1993; 3: 40-4.
3. Габриелян Э.С., Акопов С.Э. Клетки крови и кровообращение. Ереван. Айастан 1985; 257-72.
4. Шилов А.М., Мельник М.В. Соколинская И.Ю. и др. Влияние препаратов магния на гемореологические свойства крови при артериальной гипертензии. Лечение и профилактика АГ. «Кардиология 2000». Москва 2000; 233-3.
5. Бюхлер Ф. О некоторых особых аспектах гипотензивного лечения. Труды второго научного форума с международным участием. «Кардиология 2000». Москва 2000; 190-4.
6. Fogari R, Zoppi A, Tettamanti F, et al. β -blocker effects on plasma lipids in antihypertensive therapy. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16(Suppl. 5): 76-80.
7. Верткин А.Л. Конкор (бисопролол) — качественная жизнь кардиологических больных. Труды III Российского научного форума с международным участием. «Кардиология 2001». Москва 1999; 69-74.
8. Mengden Th, Vetter W. The efficacy of bisoprolol in the treatment of hypertension. Rev Contempor Pharmacother 1997; 8: 55-67.
9. Leopold G. Bisoprolol: pharmacokinetic profile. Rev Contempor Pharmacother 1997; 8: 35-8.
10. Hoffer D, Morgenstern HO. Age dependence of therapy result and risk in the treatment of arterial hypertension? J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16(Suppl. 5): 184-5.

Поступила 30/02-2004

Клинические, кардиогемодинамические и респираторные эффекты ингибитора ангиотензин-превращающего фермента цилазаприла у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Л.И. Ольбинская, А.А. Белов, А.О. Юсупова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва, Россия

Clinical, cardio-hemodynamical, and respiratory effects of ACE inhibitor cilazapril in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease.

L.I. Olbinskaya, A.A. Belov, A.O. Yusupova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia.

Цель. Оценить влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), цилазаприла, на суточный профиль артериального давления (АД), морфофункциональные параметры сердца, показатели функции внешнего дыхания (ФВД) и качество жизни (КЖ) у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материал и методы. Под наблюдением находились 30 больных АГ; 13 мужчин, 17 женщин; средний возраст $60,31 \pm 7,71$ лет. АГ I ст. диагностирована у 1 пациента (3,3%), II ст. — у 24 (80%), III ст. — у 5 (16,7%). ХОБЛ легкой степени имели 16 больных (53,3%), средней тяжести — 11 (36,7%), тяжелой степени — 3 (10%). Всем больным проводилось суточное мониторирование АД, эхокардиографическое исследование и оценивалась ФВД до начала лечения и через 4 недели приема цилазаприла в дозе 2,5 мг/сут.

Результаты. Лечение больных АГ в сочетании с ХОБЛ цилазаприлом в течение 4 недель оказывает антигипертензивный эффект в 78,6% случаях, способствует нормализации циркадианных ритмов АД, уменьшению размеров левого и правого предсердий на 7,4% и 6% соответственно, конечно-диастолического размера левого и правого желудочков на 2,8% и 8,1% соответственно, массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекса ММЛЖ (ИММЛЖ), снижению среднего давления в легочной артерии на 9,2%. На фоне терапии цилазаприлом у больных АГ в сочетании с ХОБЛ наблюдалась положительная динамика спирографических показателей в 67,9% случаев в виде увеличения объема форсированного выдоха за 1 секунду на 11,4%.

Заключение. Ингибитор АПФ, цилазаприл, при лечении больных АГ в сочетании с ХОБЛ характеризуется высокой антигипертензивной эффективностью, хорошей переносимостью, оказывает положительное влияние на показатели ФВД и приводит к улучшению КЖ больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, ингибитор АПФ, цилазаприл.

Aim. To investigate effects of an ACE inhibitor, cilazapril, on daily blood pressure (BP) profile, cardiac morpho-functional parameters, lung function (LF) and quality of life (QoL) in patients with arterial hypertension (AH) combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods. We observed 30 individuals with AH (13 males, 17 females; mean age 60.31 ± 7.71 years). Stage I AH was diagnosed in 1 patient (3.3%), Stage II AH — in 24 (80%), Stage III AH — in 5 (16.7%). Mild COPD was observed in 16 participants (53.3%), moderate COPD — in 11 (36.7%), severe COPD — in 3 (10%). All participants underwent 24-hour BP monitoring, echocardiography (EchoCG), LF assessment at baseline and after 4 weeks of cilazapril treatment (2.5 mg/d).

Results. Four-week cilazapril treatment in patients with AH and COPD demonstrated an antihypertensive effect in 78.6% of cases, normalized circadian BP rhythms, facilitated decrease of left and right atrial sizes (-7.4% and -6%, respectively), left and right ventricular end-diastolic volumes (-2.8% and -8.1%, respectively), left ventricular

myocardial mass (LVMM) and LVMM index (LVMMI), mean pulmonary artery pressure (-9.2%). Cilazapril treatment was associated with positive dynamics in spirometry parameters (67% of cases): FEV1 increased by 11.4%. Conclusion. In patients with AH and COPD, ACE inhibitor cilazapril demonstrated high antihypertensive activity, safety, and beneficial effects on LF and QoL.

Key words: Arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, ACE inhibitor, cilazapril.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) используются в лечении больных артериальной гипертензией (АГ) более 20 лет. За это время иАПФ, несмотря на появление новых групп антигипертензивных препаратов, остаются наиболее часто назначаемыми средствами лечения АГ. В последние годы сфера клинического применения иАПФ значительно расширилась, их используют для лечения ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН), при заболеваниях почек, метаболических нарушениях и др. Сочетание АГ с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) достаточно часто встречается во врачебной практике. ИАПФ в этих ситуациях являются препаратами выбора, поскольку они снижают не только системное артериальное давление (АД), но и давление в легочной артерии, не оказывают негативного влияния на тонус бронхов, бронхиальную проходимость и бронхореактивность, хорошо совместимы с базисными средствами лечения ХОБЛ [1,5,6,10].

Одним из малоизученных иАПФ является цилазаприл (Инхибейс®, Roche, Швейцария). В контролируемых, сравнительных исследованиях были доказаны антигипертензивная эффективность цилазаприла, хорошая переносимость при длительной терапии АГ, в частности низкий процент возникновения сухого кашля, и положительное влияние на качество жизни (КЖ) [17]. В отдельных работах было показано, что длительная терапия цилазаприлом больных АГ способствует регрессии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и улучшению диастолической функции (ДФ) миокарда, повышает переносимость физической нагрузки, улучшает толерантность к углеводам и чувствительность к инсулину, оказывает нефропротективное действие [11,20,22]. Существуют данные, что в результате терапии цилазаприлом у больных с ХСН снижается давление в легочной артерии (ЛА) [19]. В то же время специально не изучались клиническая эффективность и переносимость цилазаприла при лечении больных АГ в сочетании с ХОБЛ.

В связи с этим представляется целесо-

образным оценить влияние иАПФ, цилазаприла, на показатели кардиогемодинамики и вентиляционной функции легких у больных АГ в сочетании с ХОБЛ.

Материал и методы

Под наблюдением находились 30 больных АГ, из них мужчин — 13 (43,3%), женщин — 17 (56,7%); средний возраст — $60,31 \pm 7,71$ года. АГ I степени (ст.) согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999, была диагностирована у 1 пациента (3,3%), II ст. — у 24 (80%), III ст. — у 5 (16,7%). Анамнестически средняя продолжительность АГ составила $10,61 \pm 7,80$ лет, ХОБЛ — $14,28 \pm 9,64$ года. ХОБЛ легкой ст. — I по классификации GOLD, имели 16 больных (53,3%), средней тяжести — II ст. 11 (36,7%), тяжелой ст. — III ст. 3 (10%).

Методы исследования помимо опроса и осмотра больных, электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, рентгеновского исследования органов грудной клетки, клинических и биохимических анализов крови, включали проведение суточного мониторирования АД (СМАД) осциллометрическим регистратором АВРМ 02/0 фирмы Meditech, Венгрия, эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование аппаратом Esaote с секторным датчиком 3,5 МГц, Италия и исследование функции внешнего дыхания (ФВД) на аппарате Flowscreen фирмы Jaeger, Германия.

Продолжительность СМАД была не менее 24 часов, число валидных измерений не менее 50. Определялись средние показатели систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового АД (ПАД), а также частота сердечных сокращений (ЧСС), гипертоническая нагрузка за весь период мониторирования, отдельно за период дневной активности и время ночного сна.

При ЭхоКГ исследовании определяли размеры камер сердца, толщину стенок, массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), кроме того, проводилось доплерографическое исследование с оценкой среднего давления в ЛА (СДЛА) по формуле Kitabatake. Легочная гипертензия (ЛГ) диагностировалась при повышении СДЛА в покое >20 мм рт.ст. Отдельно анализировали ДФ и систолическую функцию (СФ) миокарда ЛЖ и правого желудочка (ПЖ).

При исследовании ФВД измерялись жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), и их соотношение — индекс Тиффно, анализировалась кривая поток-объем.

Дизайн исследования. Через 2 недели после первого визита (отмывочный период) больным назначался цилазаприл (Инхибейс®) в дозе 2,5 мг один раз в сутки в течение 4 недель.

Эффективность лечения определялась по данным субъективной оценки пациента, по выраженности антигипертензивного эффекта и динамике показателя ОФВ₁. Эффективность цилазаприла оценивалась как хорошая в случаях значительного улучшения самочувствия боль-

ных, достижения по данным казуальных измерений целевого уровня АД (135/85 мм рт.ст.) и/или снижения АД по результатам СМАД на 20% и более от исходных значений; уменьшения явлений бронхиальной обструкции — прирост ОФВ, не менее чем на 10% от исходного уровня. Нечеткое улучшение самочувствия больного при снижении АД на 10-20% от исходного по данным СМАД и отсутствии отрицательной динамики бронхообструктивного синдрома по результатам исследования ОФВ, расценивалось как удовлетворительная эффективность. Результат терапии признавался неудовлетворительным в случаях отсутствия положительной динамики в самочувствии, снижения АД по данным СМАД и изменений показателей ФВД и СДЛА.

О хорошей переносимости и безопасности цилазаприла свидетельствовало отсутствие побочных эффектов в течение всего периода лечения. Случаи появления проходящих побочных эффектов, не потребовавших отмены препарата, расценивались как удовлетворительная переносимость. Критерием неудовлетворительной переносимости явилось возникновение побочных эффектов, потребовавших отмены препарата.

У всех больных до начала лечения стратифицировался уровень снижения КЖ за счет ХОБЛ с использованием респираторного домена опросника SGRQ (St. George Respiratory Questionary) и его динамика через 4 недели непрерывного лечения цилазаприлом.

Весь цифровой материал обработан статистически с определением средних значений показателей и стандартного отклонения, достоверность различий оценивали, используя парный критерий t Стьюдента; результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В соответствии с выработанными критериями эффективности у пациентов, лечившихся цилазаприлом в течение 4 недель в суточной дозе 2,5 мг, хороший эффект наблюдался у 19 (67,9%), удовлетворительный — у 3 (10,7%). В целом, лечение оказалось эффективным у 78,6% больных.

До начала лечения средние уровни САД и ДАД в течение суток составили по данным СМАД $145,00 \pm 11,37$ мм рт.ст. и $83,57 \pm 6,85$ мм рт.ст. соответственно (таблица 1). На фоне лечения САД достоверно снизилось до $130,75 \pm 12,99$ мм рт.ст. ($\Delta\% - 9,8$; $p = 0,0000001$), ДАД — до $75,88 \pm 7,84$ мм рт.ст. ($\Delta\% - 9,2$; $p = 0,0000$). Среднедневные САД и ДАД через 4 недели терапии снизились с $150,25 \pm 11,80$ мм рт.ст. и $88,00 \pm 7,02$ мм рт.ст. до $135,54 \pm 11,62$ мм рт.ст. ($\Delta\% - 9,8$; $p = 0,000001$) и $80,18 \pm 7,71$ мм рт.ст. ($\Delta\% - 8,9$; $p = 0,000001$) соответственно. Средненочные показатели САД и ДАД в результате проведенной терапии достоверно понизились с $133,71 \pm 12,15$ мм рт.ст. и $74,46 \pm 8,17$ мм рт.ст. до $120,96 \pm 17,32$ мм рт.ст. ($\Delta\% - 9,5$; $p = 0,000024$) и $66,50 \pm 9,21$ мм рт.ст. ($\Delta\% - 10,7$; $p = 0,000045$) соответственно.

Таблица 1

Показатели СМАД при лечении цилазаприлом больных АГ в сочетании с ХОБЛ

Показатели		до лечения (М±m)	через 4 недели лечения лечения (М±m)	p
САД, мм рт. ст.	Сутки	$145,00 \pm 11,37$	$130,75 \pm 12,99$	$< 0,001$
	День	$150,25 \pm 11,80$	$135,54 \pm 11,62$	$< 0,001$
	Ночь	$133,71 \pm 12,15$	$120,96 \pm 17,32$	$< 0,001$
ДАД, мм рт. ст.	Сутки	$83,57 \pm 6,85$	$75,86 \pm 7,84$	$< 0,001$
	День	$88,00 \pm 7,02$	$80,18 \pm 7,71$	$< 0,001$
	Ночь	$74,46 \pm 8,17$	$66,50 \pm 9,21$	$< 0,001$
ИВ САД, %	Сутки	$71,61 \pm 17,52$	$42,29 \pm 26,82$	$< 0,001$
	День	$69,21 \pm 21,54$	$38,50 \pm 24,74$	$< 0,001$
	Ночь	$76,29 \pm 19,48$	$50,54 \pm 36,73$	$< 0,001$
ИВ ДАД, %	Сутки	$38,36 \pm 24,43$	$19,39 \pm 18,12$	$< 0,001$
	День	$42,04 \pm 26,93$	$20,75 \pm 19,48$	$< 0,001$
	Ночь	$30,07 \pm 27,31$	$16,43 \pm 17,08$	$< 0,01$
ИП САД, мм рт. ст. , *ч/сут	Сутки	$337,04 \pm 215,80$	$171,96 \pm 159,88$	$< 0,001$
	День	$324,18 \pm 219,29$	$145,61 \pm 135,43$	$< 0,001$
	Ночь	$353,68 \pm 256,07$	$226,11 \pm 232,37$	$< 0,01$
ИП ДАД, мм рт. ст. , *ч/сут	Сутки	$84,46 \pm 74,72$	$33,25 \pm 37,72$	$< 0,001$
	День	$116,68 \pm 144,85$	$37,57 \pm 41,32$	$< 0,01$
	Ночь	$66,39 \pm 80,77$	$23,86 \pm 30,12$	$< 0,01$
ЧСС, уд.мин.	Сутки	$74,64 \pm 10,52$	$76,57 \pm 9,39$	$> 0,05$
	День	$78,36 \pm 10,55$	$81,43 \pm 9,62$	$> 0,05$
	Ночь	$67,00 \pm 11,58$	$67,11 \pm 9,86$	$> 0,05$

Показатели вариабельности (ВАР) САД за сутки превышали нормальные значения и составили $16,93 \pm 3,01$ мм рт.ст. Показатели ВАР ДАД находились в пределах нормальных значений — $11,61 \pm 2,25$ мм рт.ст. При раздельной оценке ВАР САД и ДАД в период дневной активности и ночного сна наблюдалось повышение преимущественно среднедневной ВАР САД. Через 4 недели антигипертензивной терапии среднесуточные, среднедневные, среденочные параметры ВАР САД и ДАД изменились незначительно и недостоверно.

СМАД, выполненное до начала терапии, выявило значительное повышение показателей гипертонической нагрузки САД, которые составили для индекса времени (ИВ) $71,61 \pm 17,52\%$, для индекса площади (ИП) $337,04 \pm 215,80$ мм рт.ст. Терапия цилазаприлом привела к достоверному снижению ИВ САД на 29,3 % ($p=0,000001$), ИП САД — на 49% ($p=0,000002$), ИВ ДАД — на 19% ($p=0,000031$) и ИП ДАД — на 60,6% ($p=0,00024$) соответственно. Среднесуточная ЧСС через 4 недели лечения достоверно не изменилась.

ИВ САД в дневные часы составил $69,21 \pm 21,54\%$, ИВ ДАД — $42,04 \pm 26,93\%$; ИП САД — $324,18 \pm 219,29$ мм рт.ст. и ИП ДАД $116,68 \pm 144,85$ мм рт.ст. В результате терапии показатели гипертонической нагрузки достоверно уменьшились: ИВ САД на 30,7% ($p=0,000007$), ИВ ДАД — на 21,2% ($p=0,00009$), ИП САД — на 55,1% ($p=0,000003$) и ИП ДАД — на 67,8% ($p=0,0089$).

Лечение цилазаприлом способствовало достоверному снижению средненочных показателей гипертонической нагрузки: ИВ САД на 25,8% ($p=0,000016$) и ИВ ДАД — на 13,7% ($p=0,00029$). Средненочные показатели ИП САД и ИП ДАД также достоверно уменьшились на 36,1% ($p=0,0048$) и 64,1% ($p=0,0017$) соответственно.

Исходно у большинства больных АГ в сочетании с ХОБЛ по данным СМАД диагностированы нарушения суточного профиля АД с преобладанием недостаточного снижения САД в ночные часы. Терапия цилазаприлом в течение 4 недель оказала положительное влияние на циркадианные ритмы АД. Число пациентов с нормальным суточным профилем САД («dipper») повысилось на 12,5%, ДАД — на 8,3%. Количество больных с недостаточным снижением САД в ночные часы («non-dipper») уменьшилось на 26,7%, ДАД — на 12,6%. Ни

у одного пациента через 4 недели лечения не отмечалось подъемов АД во время ночного сна. Доля лиц с суточным профилем САД и ДАД по типу «over-dipper» увеличилась на 4,2% и на 4,1% соответственно.

Морфофункциональные изменения сердца под влиянием лечения цилазаприлом нашли выражение в достоверном уменьшении размеров левого (ЛП) и правого (ПП) предсердий на 7,4% и 6% соответственно ($p=0,000012$ и $p=0,001$), конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ и ПЖ на 2,8% и 8,1% соответственно ($p=0,0048$ и $p=0,002$) (таблица 2).

ММЛЖ через 4 недели лечения цилазаприлом уменьшилась на 12,5% ($p=0,0005$), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) — на 13,7% ($p=0,0003$). Наблюдалась тенденция к уменьшению толщины стенок ЛЖ и передней стенки ПЖ, однако эти изменения не имели статистической значимости.

Исходно диагноз ЛГ был поставлен у 56,7% больных. Из них у 58,8% отмечено снижение СДЛА через 4 недели терапии цилазаприлом на 9,2% ($p=0,02$). Необходимо подчеркнуть, что у 2 больных при отсутствии антигипертензивного эффекта цилазаприла имело место уменьшение СДЛА на 19,1% и 32,4% соответственно.

Анализируя параметры ФВД на фоне 4-недельной терапии цилазаприлом у больных с хорошим антигипертензивным эффектом, был отмечен прирост ОФВ₁ (таблица 3). В среднем увеличение ОФВ₁ составило 11,4% ($p=0,0053$). При изучении кривой поток-объем наиболее значительные изменения претерпели показатели максимальной объемной скорости потока (МОС) 50 и скорости среднеэспираторного потока (СОС) 25-75. Они увеличились на 20,6% ($p=0,0024$) и 11,9% ($p=0,048$) соответственно. У 3 больных с удовлетворительным эффектом параметры спирограммы не изменились, и только у 2 больных с неудовлетворительным результатом терапии отмечено снижение ОФВ₁.

Побочные эффекты при лечении цилазаприлом были следующими: отек Квинке (3,3%), усиление кашля (3,3%) и гипотония (6,6%). Умеренная гипотензия наблюдалась при приеме цилазаприла в течение первых дней у 2 больных, что не потребовало досрочного прекращения лечения. Только у одной пациентки переносимость была неудовлетворительной в связи с развитием серьезного побочного

Таблица 2

Морфофункциональные параметры сердца при лечении цилазаприлом больных АГ в сочетании с ХОБЛ

показатели	до лечения (М±m)	через 4 недели лечения (М±m)	p
ЛП, см	3,92±0,21	3,63±0,26	< 0,001
КДР ЛЖ, см	4,98±0,50	4,84±0,47	< 0,01
КСР ЛЖ, см	3,42±0,46	3,32±0,42	< 0,01
Т зс, см	1,11±0,11	1,09±0,08	> 0,05
Т мж, см	1,00±0,15	0,98±0,14	> 0,05
ФВ, %	55,61±15,17	58,82±3,50	> 0,05
ММЛЖ, г	227,26±70,42	198,89±60,04	< 0,001
ИММЛЖ, г/м ²	119,30±34,97	102,91±25,66	< 0,001
ПП, см	4,32±0,37	4,06±0,36	< 0,01
КДР ПЖ, см	2,73±0,28	2,51±0,26	< 0,01
Т пж, см	0,61±0,13	0,58±0,08	> 0,05
СДЛА, мм рт.ст.	22,82±4,99	20,71±4,31	< 0,05

Примечание: Т зс – толщина задней стенки ЛЖ, Т мж – толщина межжелудочковой перегородки, Т пж – толщина стенок ПЖ, ФВ – фракция выброса.

эффекта (отек Квинке) в начале лечения. На третий день приема цилазаприла у этой больной развился отек гортани и языка, по-видимому, аллергической природы, что потребовало отмены препарата. Следует отметить, что никогда ранее больная не принимала иАПФ.

При анализе результатов опросника SGRQ (респираторный домен) до и после лечения цилазаприлом отмечена достоверная положительная динамика, что выражалось в снижении суммарного балла с 7,39 до 6,93 ($p=0,021$); в среднем на 6,2%.

По результатам многоцентрового исследования 33481 больных АГ, проведенного в условиях общей практики в Германии, эффективность терапии цилазаприлом составила 78,9% [17]. Необходимо отметить, что в доступной, современной, научной, медицинской литературе отсутствует информация об исследованиях, в которых изучались бы антигипертензивная эффективность, а также безопасность применения цилазаприла в лечении АГ у больных с сопутствующей ХОБЛ. В этом отношении представленные данные являются приоритетными. С другой стороны, существует опыт успешного применения иАПФ у больных АГ в сочетании с ХОБЛ [5,6,10].

Высокая эффективность иАПФ у данной категории больных, по-видимому, обусловлена воздействием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), а также влиянием на симпатoadреналовую систему (САС), активность которых повышена у больных ХОБЛ вследствие хронической гипоксемии [2].

Важно отметить, что иАПФ обладают рядом дополнительных свойств, которые оказывают существенное влияние на течение ХОБЛ. Известно, что основными предикторами инвалидизации и смертности при этой патологии служат темпы формирования дыхательной недостаточности и хронического легочного сердца. Прогрессирование дыхательной недостаточности обусловлено активностью воспалительного процесса. Активация РААС вносит свой вклад в поддержание хронического неспецифического воспаления в бронхах как за счет повышения уровня альдостерона, так и в результате активации провоспалительных цитокинов и проокислительного эффекта [14,15]. Включение иАПФ в терапию больных АГ в сочетании с ХОБЛ способствует снижению активности воспалительного процесса. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что иАПФ ограничивают развитие облитерации дыхательных путей в результате антипролиферативного действия [13].

В настоящее время достаточно хорошо известны механизмы формирования ЛГ у больных ХОБЛ. Среди основных причин ее возникновения выделяют: артериальную гипоксемию, гиперкапнию, ацидоз, вторичный эритроцитоз, дисфункцию эндотелия легочных сосудов и активацию РААС [7,8]. В клинических исследованиях показано, что иАПФ снижают давление в ЛА в результате уменьшения гипоксической вазоконстрикции [16]. ИАПФ восстанавливают нарушенную функцию эндотелия, уменьшают окислительный стресс эндотелиальных

Таблица 3

Влияние цилазаприла на показатели ФВД у больных АГ в сочетании с ХОБЛ

Показатели	до лечения ($M \pm m$)	через 4 недели лечения ($M \pm m$)	p
ЖЕЛ	95,67 $\pm$ 17,58	101,01 $\pm$ 19,37	> 0,05
ОФВ ₁	82,61 $\pm$ 29,19	92,05 $\pm$ 31,24	< 0,01
Индекс Тиффно	65,90 $\pm$ 16,18	68,11 $\pm$ 15,95	> 0,05
МОС 50	52,66 $\pm$ 33,58	63,49 $\pm$ 38,60	< 0,01
МОС 25	42,87 $\pm$ 30,04	46,24 $\pm$ 32,43	> 0,05
СОС 25-75	52,55 $\pm$ 34,25	58,79 $\pm$ 38,08	< 0,05

Примечание: все показатели приведены в процентах от должных величин.

клеток и снижают уровень вазоконстриктора эндотелина-1, подавляют обусловленную ангиотензином II стимуляцию эритропоэза [9,18,21].

Согласно настоящему исследованию 4-недельная терапия цилазаприлом больных АГ в сочетании с ХОБЛ привела к достоверному снижению давления в ЛА в среднем на 11%. Особо следует отметить, что у 3 больных, несмотря на отсутствие антигипертензивного эффекта цилазаприла, наблюдалось снижение давления в ЛА. Устойчивое снижение давления в ЛА на фоне долгосрочной терапии иАПФ препятствует ремоделированию миокарда ПЖ и улучшает его ДФ [3]. Терапия цилазаприлом больных АГ в сочетании с ХОБЛ наряду со снижением среднего давления в ЛА способствовала уменьшению размеров правых камер сердца. В то же время четких данных за улучшение ДФ миокарда и динамики толщины передней стенки ПЖ получено не было.

По результатам ранее выполненных работ, иАПФ имеют высокий профиль безопасности у больных АГ в сочетании с ХОБЛ. В частности отсутствовало негативное влияние их на бронхиальную проходимость и бронхореактивность [1,3,5]. По данным многоцентрового исследования хорошая переносимость цилазаприла по оценке врачей составила 94,6% [17]; частота нежелательных явлений в ходе терапии выявлена в 7,3% случаев; их характер был аналогичен таковым при лечении другими иАПФ: головная боль, головокружение, слабость, кашель, тошнота, не угрожающий жизни ангионевротический отек, кожные высыпания, ортостатическая гипотония. Появление указанных побочных эффектов послужило причиной прекращения терапии цилазаприлом у 3,8% больных. Досрочная отмена цилазаприла среди

обследованных больных потребовалась в 3,3% случаев в связи с развитием отека Квинке.

Основной проблемой при назначении иАПФ остается возникновение сухого кашля, частота которого составляет от 3% до 22% [10]. Факторами, влияющими на частоту кашля, являются: пол — соотношение женщин и мужчин 7:3; раса — чаще у представителей негроидной расы; курение — у некурящих вдвое чаще, чем у курильщиков [4], генетический полиморфизм — наличие генотипа АПФ типа II [12]. В настоящем исследовании усиление кашля при использовании цилазаприла было отмечено только у одного больного АГ в сочетании с ХОБЛ.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что терапия цилазаприлом АГ у больных ХОБЛ сопровождается повышением КЖ пациентов.

Заключение

4-недельная терапия цилазаприлом в суточной дозе 2,5 мг больных АГ в сочетании с ХОБЛ по данным СМАД оказывает отчетливый антигипертензивный эффект с нормализацией циркадианных ритмов АД в 78,6% случаев.

При лечении цилазаприлом больных АГ в сочетании с ХОБЛ уменьшаются размеры правых и левых отделов сердца, ММЛЖ и ИММЛЖ, снижается СДЛА.

На фоне терапии иАПФ, цилазаприлом, больных АГ в сочетании с ХОБЛ наблюдается положительная динамика спирографических показателей в 67,9% случаев в виде увеличения ОФВ₁ на 11,4%.

Цилазаприл характеризуется хорошей переносимостью и приводит к улучшению КЖ больных АГ в сочетании с ХОБЛ.

Литература

1. Дегтярева С.А., Демикова О.В., Шмелев Е.И. и др. Энам (эналаприл) в лечении хронического легочного сердца. Больница – Hospital 1999; 6-7: 15-6.
2. Косов И.Н., Якушин СС. Влияние ренитека на вегетативный гомеостаз больных ГБ на фоне хронического бронхита. VI Пульмонологический конгресс. Москва 1997; 1481.
3. Лютай А.В., Шутимова Е.А., Егорова Л.А. и др. Эффективность престариума в лечении хронического легочного сердца. Тер архив 2000; 9: 60-3.
4. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. Москва «Медпрактика» 1996; 278 с.
5. Ольбинская Л.И., Андрущишина Т.Б., Белов А.А. Эффективность и безопасность антигипертензивной терапии Диротеном у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. РМЖ 2002; 10: 53-7.
6. Ольбинская Л.И., Белов А.А. Суточный профиль артериального давления у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в сочетании с артериальной гипертензией на фоне терапии эналаприлом. Тер архив 2002; 3: 59-62.
7. Франгулян Р.Р. Роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Клин мед 2000; 10: 18-20.
8. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. Москва «Издательство Бином» 2000; 196 с.
9. Chen W, Cheng D. The change of plasma level of endothelin-1 in patients with cor pulmonale and the effects of Captopril. Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao. 1999; 30(2): 179-81.
10. Dart R, Gollub S, Lazar J, et al. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease: COPD and asthma (special reports). Chest 2003; 123(1): 222-43.
11. Haberbosch W, De Simone R, Dietz R, et al. Improvement of diastolic filling in hypertensive patients treated with cilazapril. J Cardiovasc Pharmac 1991; 17: 159-62.
12. Kawakami Y, Munakata M, Yamaguchi E, et al. Molecular studies of bronchial asthma, sarcoidosis and angiotensin converting enzyme inhibitor-induced cough. Respirology 1998; 3(1): 45-9.
13. Maclean AA, Liu M, Fisher S, et al. Targeting the angiotensin system in posttransplant airway obliteration: the antifibrotic effect of angiotensin converting enzyme inhibition. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162(1): 310.
14. Marshall RP, Gohlke P, Chambers RC, et al. Angiotensin II and the fibroproliferative response to acute lung injury. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2004; 286(1): 156-64.
15. Marshall RP. The pulmonary renin-angiotensin system. Curr Pharm Des 2003; 9(9): 715-22.
16. Qing F, McCarthy TJ, Markham J, et al. Pulmonary angiotensin-converting enzyme (ACE) binding and inhibition in humans. A positron emission tomography study. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(6): 2019-25.
17. Rosenthal JB, Osowski U. Tolerance and efficacy of antihypertensive therapy by cilazapril in common practice. Cardiology 1996; 87: 54-9.
18. Scribner AW, Loscalzo J, Napoli C. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. Eur J Pharmacol 2003; 482(1-3): 95-9.
19. Tavli T, Gocer H. Effects of cilazapril on endothelial function and pulmonary hypertension in patients with congestive heart failure. Jpn Heart J 2002; 43(6): 667-74.
20. The Cilazapril-Captopril Multicenter Group. Comparison of the effects of cilazapril and captopril versus placebo on exercise testing in chronic heart failure patients: a double-blind, randomized, multicenter trial. Cardiology 1995; 86(1): 34-40.
21. Vlahakos DV, Kosmas EN, Dimopoulou I, et al. Association between activation of the renin-angiotensin system and secondary erythrocytosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med 1999; 106(2): 158-64.
22. Waeber B, Weidmann P, Wohler D, et al. Albuminuria in diabetes mellitus. Am J Hypertens 1996; 9: 1220.

Поступила 24/12-2004

Связь липопротеина(а) и аполипопротеина В как факторов риска с заболеваемостью ишемической болезнью сердца и развитием острого инфаркта миокарда

Г.Г. Арабидзе

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Lipoprotein(a) and apolipoprotein B as risk factors in coronary heart disease and acute myocardial infarction development

G.G. Arabidze

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia.

Цель. Выявить связи между ишемической болезнью сердца (ИБС) и уровнями липопротеина(а) — Лп(а), аполипопротеина В (апоВ), как значимым фактором риска (ФР).

Материал и методы. Обследован 661 человек: 575 больных (302 мужчины, средний возраст $63,21 \pm 12,1$ года и 273 женщины, средний возраст $69,57 \pm 10,85$ года) с документально подтвержденной ИБС, также 86 человек (60 мужчин, средний возраст $37,41 \pm 12,26$ года и 26 женщин, средний возраст $40,53 \pm 12,04$ года без сердечно-сосудистых заболеваний). Определялись показатели липидного спектра — общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), Лп(а), апоВ.

Результаты. Выявлена достоверность различий между обеими группами обследованных по t-тесту: для апоВ — $p=0,0000$; для Лп(а) — $p=0,0069$. Показатели Лп(а) и апоВ имеют выраженную корреляционную связь с другими общеизвестными параметрами липидного спектра плазмы крови у больных ИБС — ОХС, ТГ. Содержание апоВ (мг/дл) был достоверно выше у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) по сравнению с больными без АГ, а также у больных с передней локализацией острого инфаркта миокарда (ИМ).

Заключение. Показатели липидного спектра Лп(а) и апоВ представляются достоверно значимыми ФР ИБС. Прямая корреляционная связь Лп(а) с ОХС появляется только у больных ИБС по сравнению с лицами без сердечно-сосудистых заболеваний. У больных ИБС с нормальными уровнями ОХС и ТГ повышение уровня апоВ >120 мг/дл представляется достоверно значимым ФР развития ИБС, особенно у больных АГ. Повышение концентрации апоВ достоверно связано с риском развития острого ИМ у больных ИБС, особенно передней локализации.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, липопротеин(а), аполипопротеин В, факторы риска.

Aim. To investigate associations between coronary heart disease (CHD) and levels of lipoprotein(a), Lp(a), apolipoprotein B, apoB, as important risk factors (RF).

Material and methods. The study included 661 participants: 575 patients with confirmed CHD (302 males; mean age 63.21 ± 12.1 years; 273 females, mean age 69.57 ± 10.85 years), and 86 individuals without cardiovascular disease (CVD) at baseline (60 males, mean age 37.41 ± 12.26 years; 26 females, mean age 40.53 ± 12.04 years). Lipid profile: total cholesterol (TCH), triglycerides (TG), Lp(a), apoB — was assessed.

Results. Significant difference between two groups was observed in t-test: for apoB level $p=0.0000$; for Lp(a) $p=0.0069$. Lp(a) and apoB levels correlated with other standard parameters of lipid profile — TCH, TG. ApoB level (mg/dl) was significantly higher in CHD patients with arterial hypertension (AH) than in normotensive patients, as well as in participants with anterior acute myocardial infarction (MI).

Conclusion. Lipid profile parameters Lp(a) and apoB are important RF of CHD. Positive correlation between Lp(a) and TCH levels was observed only in CHD patients, in comparison with CVD-free individuals. In CHD patients with normal TCH and TG levels, increased apoB concentration (>120 mg/dl) was an important RF of CHD development, especially in AH individuals. ApoB level increase significantly correlated with acute MI risk (anterior MI, in particular) in CHD patients.

Key words: Coronary heart disease, acute myocardial infarction, lipoprotein(a), apolipoprotein B, risk factors.

© Арабидзе Г.Г., 2005

e-mail: arabidze@email.ru

Тел.: (095) 252-06-25, 413-36-89

Введение

Одной из серьезных проблем современной медицины является распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом. Такие проявления атеросклероза как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), нарушение мозгового кровообращения (НМК) наиболее распространены. ИБС одна из основных причин смерти от ССЗ в экономически развитых странах [3].

В течение многих лет проводятся исследования, оценивающие относительные значимость и независимость факторов риска (ФР) в прогнозировании развития атеросклероза и его проявлений, поиск новых маркеров. Известно, что нарушения обмена липопротеидов (ЛП) играют большую роль в развитии атеросклероза. Кроме известных ФР липидного профиля — общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛНП), в последнее время большое внимание уделяется липопротеину(а) (Лп(а)), а также аполипопротеину В-100 (апоВ-100). Первые сообщения о наличии связи между ИБС и уровнем Лп(а) — независимого фактора в сыворотке крови, относящегося к липопротеинам очень низкой плотности (ЛОНП) [3], появились в 1986 г [10]. Незадолго до этого Лп(а) был описан как новый антиген плазмы крови, вариант ЛНП [5]. Лп(а) обладает сходной с ЛНП липидной структурой, физико-химическими и иммунологическими свойствами, отличаясь, однако, во многом от ЛНП [1,2]; обнаружено более высокое содержание гексозы, сиаловой кислоты, чем в ЛНП. Лп(а) представляют собой мицеллы диаметром 236–255 А (диаметр частиц ЛНП — 200–225 А) и обладают большей гидратированной плотностью при флотации. Исследования показали, что частицы Лп(а) в крови формируют так называемую «плавающую» фракцию ЛП — пре- β_1 [1,2,4,8,22]. По данным различных авторов Лп(а) содержат 27–35% белка, ~20% фосфолипидов, до 45% ХС, 4–8% глицеридов [5,7]. Доля ХС, содержащегося в Лп(а), составляет <15% общего пула ХС плазмы крови. Гидратированная плотность Лп(а) в среднем равна 1,08 (1,05–1,12) г/мл, молекулярная масса — $5,5 \cdot 10^6$. Белковая часть Лп(а) состоит из апоВ-100, соединенного дисульфидной связью со специфическим белком — аполипопротеином (а) — апо(а). Молекулярная масса апо(а) колеблется от 280 до 850 кД; молекулярное соотношение апоВ/апо(а) составляет 2:1.

В 1971 г появилось сообщение о положи-

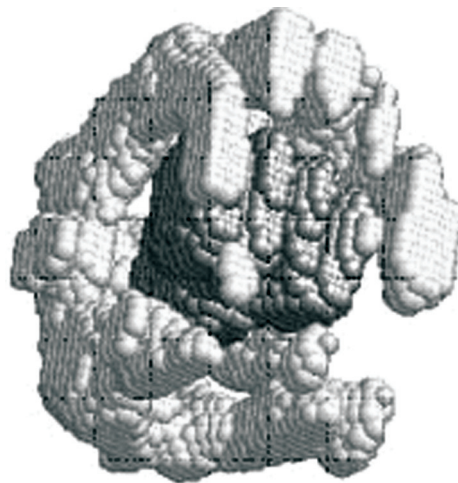


Рис. 1 Структура атерогенного липопротеина: липидная часть представлена серым цветом, белковая — более темным [26].

тельной корреляционной связи между наличием стенокардии напряжения и пре- β -фракции ЛП, определяемой электрофорезом в агарозе [10]. В зависимости от наличия или отсутствия этого ЛП пациенты делились на Лп(а+) и Лп(а-). Позже, с помощью количественного метода определения Лп(а), отмечено, что у Лп(а+) лиц, уровень Лп(а) был >25–30 мг/дл [16].

В исследовании липидных клиник в течение 7 лет наблюдали за здоровыми мужчинами с гиперхолестеринемией (ГХС) при ХС ЛНП >4,9 ммоль/л. После исключения влияния возраста, курения, артериального давления (АД), индекса массы тела (ИМТ), ХС ЛНП и липопротеидов высокой плотности (ЛВП), Лп(а) оказался независимым ФР. В HNS (Helsinki Heart Study) [12] отмечена только тенденция к увеличению риска ИБС: при соотношении высокой концентрации Лп(а) к низкой отношение шансов (ОШ) — примерный относительный риск (ОР), было равно 1,3, а 95% доверительный интервал (ДИ) — 0,8–2,0 включал значения, полученные в исследованиях, показавших достоверную позитивную связь Лп(а) с развитием ИБС. Рядом работ [9,13–15,23] продемонстрировано, что у лиц с повышенным содержанием Лп(а), имеет место более высокий риск атеросклеротического поражения. В исследованиях FATS (Familial Atherosclerosis Treatment Study) [18] и FHRS (Familial Hypercholesterolaemia Regression Study) [29] было показано, что связь Лп(а) с прогрессированием атеросклероза уменьшается при агрессивном и эффективном снижении концентрации ХС. АпоВ входит в состав хиломикрон, ЛНП и ЛОНП и, связываясь с рецепторами на поверхно-

сти клеток, определяет место захвата и скорость деградации других компонентов ЛП, в частности ХС. Структура апо представлена на рисунке 1.

Было проведено исследование по проверке гипотезы, что начальной стадией атерогенеза является субэндотелиальное накопление атерогенных апоВ-содержащих ЛП. Главную роль в задержке ЛП в субэндотелиальном слое предположительно должен играть внеклеточный матрикс и особенно высокомолекулярные углеводно-белковые соединения — протеогликаны. В основе прикрепления атерогенных ЛП к протеогликанам возможно лежит ионное взаимодействие между основными («щелочными») аминокислотами апопротеина и отрицательно заряженными сульфатными группами протеогликанов.

В ходе экспериментов были получены доказательства того, что атерогенность апоВ-содержащих ЛП связана с их аффинностью (сродством) к протеогликанам артериальной стенки. У мышей с экспрессией дефектных по связыванию с протеогликанами ЛНП (взаимодействие ЛНП с протеогликанами было нарушено) атеросклероз развивался в меньшей степени по сравнению с мышами, у которых ЛНП были обычными. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что субэндотелиальное накопление ЛП, содержащих апоВ-100, может служить начальным этапом атерогенеза [26]. В последнее время появились работы по изучению апоВ-100, как ФР развития ИБС. В работе бразильских ученых [19], на примере 241 пациента (145 больных ИБС и 96 без ИБС) было показано, что показатель апоВ статистически не различался в этих двух группах ($p=0,1$): содержание апоВ у больных ИБС составило $126,94 \pm 68,95$ мг/дл (М+м) и у лиц без ИБС — $113,53 \pm 23,8$ мг/дл, в отличие от показателей ХС и ТГ. По данным [11] с участием 42 пациентов, у больных ИБС, подтвержденной ангиографией, уровень апоВ различался наиболее существенно при сравнении с группой лиц без коронарной патологии, в отличие от показателей других липидных фракций. В исследовании [25] был проанализирован риск развития ИМ в зависимости от уровня апоВ; статистически достоверная зависимость между развитием острого ИМ и концентрацией апоВ отсутствовала. Согласно исследованию, проведенному только среди жителей Индии с нормальным уровнем ХС [24], апоВ является лучшим маркером развития ИБС по сравнению с другими липидными фракци-

ями. На основании этих данных можно сделать вывод об отсутствии в настоящее время достаточной ясности в вопросе о роли Лп(а) и апоВ как независимых ФР в развитии ИБС и, в частности острого ИМ.

Материалы и методы

Обследованы 575 больных: 302 мужчины, средний возраст $63,21 \pm 12,1$ лет и 273 женщины, средний возраст $69,57 \pm 10,85$ с документально подтвержденной ИБС по данным анамнеза, жалоб, физикального и инструментального обследований, а также 86 человек: 60 мужчин, средний возраст $37,41 \pm 12,26$ лет и 26 женщин, средний возраст $40,53 \pm 12,04$ лет без ССЗ (таблица 1).

У всех обследованных изучались показатели липидного спектра сыворотки крови: ХС, ТГ, Лп(а), относящегося к ЛОНП и апоВ-100. Кровь для исследования брали из локтевой вены утром через 12 часов после последнего приема пищи. Концентрацию ОХС, ТГ определяли энзиматическим колориметрическим методом, используя наборы фирмы «Boehringer Mannheim», Германия. Концентрацию апоВ измеряли методом турбидиметрии с использованием моноспецифических поликлональных антител козла к ЛНП человека, разработанным в группе «Афинные сорбенты для медицинских целей» НИИ экспериментальной кардиологии РК НПК. Концентрацию Лп(а) сыворотки крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а) человека [1].

При статистической обработке результатов использовались программы статистического анализа STATGRAF. При сравнении групп обследованных по основным показателям применяли t-критерий Стьюдента для непрерывных переменных и критерий χ^2 или точный тест Фишера, если признак характеризовал частоту явления. При сравнении величин с негауссовским распределением применяли критерий U Манна-Уитни. Уровень достоверности был принят $p < 0,05$. Непрерывные величины представлены в виде $M \pm \sigma$ (среднее $\pm$ стандартная девиация). При сопоставлении различных ФР ИБС применяли корреляционный анализ по Пирсону и Спирману.

Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе показателей в контрольной группе и группе больных ИБС выявлена достоверность различий между группами по t-тесту. Показатели апоВ с медианой распределения 122,9 мг/дл — критерий t Стьюдента: 5,523; $p=0,0000$; Лп(а) с медианой распределения 13,85 мг/дл — критерий t Стьюдента: 2,739; $p=0,0069$ достоверно выше у больных ИБС. Отсутствовала достоверность различий между группами по t-тесту: для ХС — критерий t Стьюдента — 0,739; $p=0,459$; для ТГ критерий t Стьюдента — 1,763; $p=0,083$, что объясняется присутствием в исследовании больных ИБС с показателями ХС и ТГ, не отличающимися в среднем от международных норматив-

Таблица 1

Результаты обследования в группе больных ИБС и контрольной группе

Показатель	М (среднее)	σ	Мини-мально	Медиана	Максимально	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль
Группа больных ИБС (n=575)							
Возраст	66,56	12,51	26,0	68,0	95,0	58,0	75,0
Лп(а), мг/дл	27,63	34,56	2,0	13,85	217,4	5,5	37,2
ХС, ммоль/л	5,27	1,32	2,0	5,2	13,3	4,4	6,1
АпоВ, мг/дл	128,17	47,44	8,5	122,9	320,4	95,4	151,4
ТГ, ммоль/л	1,5	1,02	0,1	1,21	8,74	0,9	1,8
Контрольная группа (n=86)							
Возраст	38,36	12,21	15,0	41,0	58,0	29,0	48,0
Лп(а), мг/дл	19,193	25,24	1,0	7,4	132,0	4,6	22,8
ХС, ммоль/л	5,423	1,38	3,1	5,06	9,0	4,6	6,4
АпоВ, мг/дл	97,137	48,23	12,3	88,9	241,3	63,6	124,0
ТГ, ммоль/л	1,285	0,77	0,29	1,09	3,59	0,8	1,47

ных [21]. Полученные данные подтверждают высокую значимость показателей Лп(а) и апоВ как ФР в развитии ИБС.

При корреляционном анализе были отмечены связи между составляющими липидного спектра у больных ИБС, с прямой корреляцией между ХС и Лп(а) ($r=0,1282$, $p=0,002$), ХС и апоВ ($r=0,639$, $p=0,00$), ХС и ТГ ($r=0,3714$, $p=0,00$), ТГ и апоВ ($r=0,5127$, $p=0,00$). При анализе по Спирману выявлена зависимость между Лп(а) и апоВ ($R\text{-Спирмана}=0,1057$, $p=0,012$).

В контрольной группе при корреляционном анализе также были выявлены связи между показателями липидного спектра, с прямой зависимостью между ХС и апоВ ($r=0,8414$, $p=0,00$), ХС и ТГ ($r=0,4626$, $p=0,003$), ТГ и апоВ ($r=0,6672$, $p=0,00$). Обнаружена связь между Лп(а) и апоВ при анализе по Спирману ($R\text{-Спирмана}=0,264$, $p=0,0165$). При сравнении данных в контрольной группе и группе больных ИБС можно отметить появившуюся прямую зависимость между содержанием ХС и Лп(а) в группе ИБС, что подтверждает значение показателя Лп(а) как дополнительного ФР у этих больных.

Был проведен анализ показателей ХС, ТГ, Лп(а) и апоВ-100 в трех подгруппах у больных ИБС: хроническая ИБС (ХИБС) — с наличием в анамнезе типичной стабильной стенокардии, нестабильная стенокардия (НС), острый ИМ (таблица 2).

При сравнении показателей липидного спектра у больных острым ИМ и контрольной группы апоВ с медианой распределения 124,95 мг/дл также был достоверно выше у боль-

ных острым ИМ (критерий t Стьюдента: 5,403, $p=0,0000$).

Больные ИБС были разделены по наличию у них АГ и сахарного диабета 2 типа (СД-2). При анализе у больных ИБС обнаружено, что только апоВ (мг/дл) был достоверно выше у пациентов с АГ по сравнению с больными без АГ (критерий t Стьюдента: 3,988, $p=0,000075$). Достоверность результатов сохранялась в подгруппах пациентов с ХИБС и НС, но отсутствовала у больных острым ИМ. При анализе показателей у больных ИБС с или без СД-2 достоверная разница отсутствовала.

Был проведен анализ составляющих липидного спектра у больных острым ИМ с различной локализацией и глубиной поражения по данным электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ) (таблица 3).

При анализе показателей у пациентов с задней и передней локализациями острого ИМ имела место достоверность различий между больными по t -тесту — показатель апоВ достоверно выше у больных с передней локализацией острого ИМ (критерий t Стьюдента: -2,064, $p=0,039$). Отсутствовала достоверность различий по t -тесту и тесту Манн-Уитни: для Лп(а) — тест Манн-Уитни ($p=0,519$); для ХС — критерий t Стьюдента (-1,459; $p=0,145$); для ТГ — тест Манн-Уитни ($p=0,249$).

При анализе результатов у больных с Q-ИМ и с мелкоочаговым (неQ)-ИМ отсутствовала достоверность различий между группами по t -тесту и тесту Манн-Уитни: для апоВ — критерий t Стьюдента (-0,709, $p=0,478$);

Таблица 2

Результаты обследования подгруппы больных ХИБС, НС, острым ИМ

Показатель	М (среднее)	σ	Минимально	Медиана	Максимально	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль
Подгруппа больных ХИБС (n=119)							
Возраст	66,79	12,57	38,0	71,0	95,0	58,0	77,0
Лп(а), мг/дл	27,74	33,26	1,0	15,1	149,4	4,8	40,9
ХС, ммоль/л	5,26	1,43	2,0	5,0	8,6	4,2	6,3
АпоВ, мг/дл	117,93	49,57	8,5	110,85	268,7	86,7	138,1
ТГ, ммоль/л	1,32	0,66	0,2	1,1	3,4	0,89	1,71
Подгруппа больных НС (n=97)							
Возраст	66,77	12,4	31,0	67,0	93,0	58,0	75,0
Лп(а), мг/дл	25,026	30,93	1,0	12,7	178,8	5,5	31,7
ХС, ммоль/л	5,52	1,356	2,7	5,3	10,7	4,6	6,4
АпоВ, мг/дл	138,46	44,53	33,1	132,6	246,1	106,2	165,7
ТГ, ммоль/л	1,68	1,356	0,4	1,3	8,74	1,0	1,8
Подгруппа больных острым ИМ (n=359)							
Возраст	66,37	12,5	26,0	68,0	93,0	58,0	75,0
Лп(а), мг/дл	28,316	34,256	1,0	13,8	217,4	5,9	37,3
ХС, ммоль/л	5,219	1,265	2,0	5,2	13,3	4,4	6,0
АпоВ, мг/дл	128,89	46,91	21,6	124,95	320,4	98,95	150,5
ТГ, ммоль/л	1,5	1,0	0,1	1,265	6,3	0,9	1,9

для Лп(а) — тест Манн-Уитни ($p=0,724$); для ХС — критерий t Стьюдента ($-0,633$; $p=0,526$); для ТГ — тест Манн-Уитни ($p=0,198$).

При оценке показателей у всех больных: с передней и задней локализациями острого ИМ, с Q-ИМ и с мелкоочаговым неQ-ИМ, анализируя глубину поражения и различную локализацию ИМ не выявлена достоверность различий между больными по t-тесту и тесту Манн-Уитни.

Все больные ИБС были разделены на две группы по показателю Лп(а): первая — с Лп(а) >30 мг/дл, вторая — с Лп(а) ≤ 30 мг/дл. Критерием такого деления являлись данные различных авторов о положительной корреляционной связи между наличием ИБС и Лп(а) [10,16], а также изучение содержания Лп(а) в различных популяционных исследованиях [6,7,14,30]. В NHS [12] концентрация Лп(а) 28 мг/дл недостоверно ассоциировалась с риском развития коронарной болезни сердца (КБС). Согласно Фремингемскому исследованию [13] средним уровнем Лп(а) в популяции не ассоциированным с риском развития ИБС служит концентрация 25–30 мг/дл.

В настоящей работе сопоставлены показатели содержания Лп(а): Лп(а) >30 мг/дл и Лп(а) ≤ 30 мг/дл у больных ИБС и в контрольной

группе, используя критерий χ^2 с поправкой на непрерывность Йейтса, с целью выявить статистически достоверную возможную связь Лп(а) с заболеваемостью ИБС (таблица 4).

Значение критерия χ^2 с поправкой на непрерывность Йейтса равно 4,22 с уровнем значимости $p<0,04$, т.е. таким образом уровень распределения Лп(а) у больных ИБС выше чем в контрольной группе, что также подтверждает гипотезу о значимости Лп(а) как ФР для развития КБС.

Для уточнения результатов все обследованные были разбиты на две подгруппы: с апоВ ≤ 120 мг/дл и с апоВ >120 мг/дл, в связи с полученными в исследовании результатами по медиане распределения показателя апоВ = 122,9 мг/дл у больных ИБС и показателем верхней квартили апоВ в контрольной группе = 124,0 мг/дл. Это согласуется с литературными данными о предполагаемом возрастании риска коронарного атеросклероза у пациентов с уровнем апоВ >100 –120 мг/дл [17,27].

При сравнении пациентов с ИБС между подгруппами, используя уровень апоВ по t-тесту и тесту Манн-Уитни ($p<0,05$), показатели ХС — критерий t Стьюдента (13,91; $p=0,0000$), ТГ — тест Манн-Уитни ($p=0,0000$), Лп(а) — тест Манн-Уитни ($p=0,0039$), достоверно выше у

больных ИБС с уровнем апоВ >120 мг/дл. При сравнении между больными ИБС и контрольной группой при уровне апоВ ≤ 120 мг/дл, показатель Лп(а) по тесту Манн-Уитни ($p < 0,05$) достоверно выше ($p = 0,016$) у больных ИБС (верхняя квартиль Лп(а) — 32,1 мг/дл и медиана распределения — 11,6 мг/дл), несмотря на отсутствие достоверности различия для ХС и ТГ. При дисперсионном анализе установлена достоверность различий в содержании апоВ у больных ХИБС, НС и острым ИМ при наличии или отсутствии АГ. Метод множественного сравнения Шеффе позволил выявить, что уровень апоВ у пациентов с ХИБС без АГ достоверно ниже, чем у пациентов с ХИБС и АГ ($p < 0,001$), с НС и АГ ($p < 0,000001$), с острым ИМ и АГ ($p < 0,008$), с острым ИМ и АГ ($p < 0,00009$).

Анализ полученных результатов у больных, разделенных по показателям ХС, ТГ и апоВ, свидетельствует о явной взаимозависимости между всеми изучаемыми показателями липидного обмена. У пациентов с нормативными уровнями ХС и ТГ сохраняется связь с заболеваемостью ИБС для показателей апоВ и Лп(а). При апоВ ≤ 120 мг/дл приобретает значение показатель Лп(а) с медианой распределения 11,6 мг/дл как ФР развития ИБС при отсутствии значимости ХС и ТГ.

Выводы

- Параметры липидного спектра — Лп(а) и апоВ, целесообразно рассматривать как достоверно значимые ФР развития ИБС. Повышение апоВ с медианой распределения ≥ 125 мг/дл достоверно связано с риском развития острого ИМ у больных ИБС, особенно передней локализации.
- Эти параметры имеют выраженную корреляционную связь с другими общеизвестными показателями липидного спектра плазмы крови — ОХС и ТГ (исключение Лп(а) с ТГ); прямая корреляционная связь

Таблица 3
Результаты обследования больных с передней и задней локализацией острого ИМ, Q-ИМ и мелкоочаговым неQ-ИМ

Больные с передней локализацией острого ИМ (n=198)		
Показатель	М (среднее)	σ
Лп(а), мг/дл	28,88	39,03
ХС, ммоль/л	5,32	1,29
АпоВ, мг/дл	133,83	48,16
ТГ, ммоль/л	1,51	0,88
Больные с задней локализацией острого ИМ (n=115)		
Лп(а), мг/дл	26,85	30,78
ХС, ммоль/л	5,09	1,31
АпоВ, мг/дл	122,2	47,36
ТГ, ммоль/л	1,49	1,11
Больные с Q-ИМ (n=217)		
Лп(а), мг/дл	27,42	34,25
ХС, ммоль/л	5,20	1,30
АпоВ, мг/дл	128,15	46,05
ТГ, ммоль/л	1,49	1,01
Больные с мелкоочаговым (неQ) ИМ (n=96)		
Лп(а), мг/дл	29,71	40,47
ХС, ммоль/л	5,30	1,27
АпоВ, мг/дл	132,34	52,29
ТГ, ммоль/л	1,59	0,99

Лп(а) с ОХС появляется только у больных ИБС по сравнению с лицами без ССЗ.

- Увеличение содержания апоВ >120 мг/дл служит достоверно значимым ФР развития ИБС у больных с нормативными показателями ХС и ТГ. При отсутствии значимости показателей ХС и ТГ, но при апоВ ≤ 120 мг/дл Лп(а) приобретает значение ФР развития ИБС, особенно на уровне ≥ 30 мг/дл.
- Обнаружена достоверная зависимость между повышением содержания апоВ и наличием у больного ИБС АГ.

Таблица 4

Содержание Лп(а) у больных ИБС и в контрольной группе, используя критерий χ^2 с поправкой на непрерывность Йетса

	Лп(а) >30 мг/дл	Лп(а) <30 мг/дл	ВСЕГО
Группа ИБС (n)	171	399	570
Контр.группа (n)	16	70	86
Во всех группах (n)	187	469	656
% от всех обследуемых	28,506%	71,494%	100%
Критерий χ^2 с поправкой на непрерывность Йетса	4,22 $p = 0,04$		

Примечание: критическая область — выше верхней 5% точки распределения χ^2 с 1 степенью свободы.

Литература

1. Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., Покровский С.Н. Иммуноферментный метод определения липопротеида(а). Бюлл экспер биол мед 1995; 4: 398-401.
2. Ежов М.В., Кононова О.И., Миронова И.Ю. и др. Влияют ли аскорбиновая кислота, лизин и их сочетание на уровень липопротеида(а) у больных ИБС? Кардиология 1996; 9: 31-3.
3. Томпсон Г.Р. Руководство по гиперлипидемии. Лондон: Yugoslavia: Current Science 1991; 255с.
4. Amemiya H, Arinami T, Kikuchi S, et al. Apolipoprotein(a) size and pentanucleotide repeat polymorphisms are associated with degree of atherosclerosis in coronary artery disease. Atherosclerosis 1996; 123: 181-91.
5. Berg K. A new serum type system in men - the Lp(a) system. Acta Path Microbiol Scand 1963; 59: 369-82.
6. Bostom AG, Gagnon DR, Cupples A, et al. A prospective investigation of elevated lipoprotein(a) levels detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. Circulation. 1994; 90: 1688-95.
7. Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. JAMA. 1996; 276: 544-8.
8. Bostom AG, Hume AL, Eaton CB, et al. The effect of high dose ascorbate supplementation on plasma lipoprotein(a) levels in patients with premature coronary heart disease. Pharmacotherapy 1995; 15: 458-64.
9. Budde T, Fechrup C, Bosenberg E, et al. Plasma Lp(a) levels correlate with number, severity, and length-extension of coronary lesions in male patients undergoing coronary arteriography for clinical suspected coronary atherosclerosis. Arterioscler. Thromb 1994; 14: 1730-6.
10. Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, et al. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. Circulation 1986; 74(4): 758-65.
11. Fujiwara R, Kutsumi Y, Hayoshi T, et al. Relation of angiographically defined coronary artery disease and plasma concentrations of insulin, lipid, and apolipoprotein in normolipidemic subjects with varying degrees of glucose tolerance. Am J Cardiol 1995; 75-6.
12. Jauhiainen M, Koskinen P, Ehnholm C, et al. Lipoprotein (a) and coronary disease risk: a nested case-control study of the Helsinki Heart Study participants. Atherosclerosis 1991; 89: 59-67.
13. Jenner JL, Ordovas JM, Lamon-Fava S, et al. Effects of age, sex and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. The Framingham Offspring Study. Circulation 1993; 87: 1135-41.
14. Jurgens G, Taddei-Peters WC, Koltringer P, et al. Lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype correlate with severity and presence of ischemic cerebrovascular disease. Stroke 1995; 26: 1841-8.
15. Klausen IC, Beusiegel U, Menzel H-J, et al. Apo(a) phenotypes and Lp(a) concentration in offspring of men with and without myocardial infarction. The EARS Study. Arterioscler Thromb Vase Biol 1995; 15: 1001-8.
16. Kostner G, Klein G, Krempler F. Can serum Lp(a) concentration be lowered by drugs and/or diet? In: Treatment of hyperlipoproteinemia. Carlson LA, Olsson AG (Ed.). New York, Raven Press 1984: 151-6.
17. Lamarche B, Tchernof A, Mauriege P, et al. Fasting Insulin and Apolipoprotein B Levels and Low-Density Lipoprotein Particle Size as Risk Factors for Ischemic Heart Disease. JAMA 1998; 279; 24: 1955-61.
18. Maher VMG, Brown BG. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Curr Opin Lipidol 1995; 6: 229-35.
19. Manfro WC, Zago AJ, Campos M, et al. Are apolipoproteins A and B better than lipoproteins assessing risk of obstructive coronary heart disease? Arq Bras Cardiol 2004; 38: 26-34.
20. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Circulation 1994; 89: 1329-445.
21. Nestel PJ. Is serum triglyceride an independent predictor of coronary artery disease? Pract Cardiol 1987; 13: 96-101.
22. Nguyen TT, Ellefson RD, Hodge DO, et al. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein(a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women. Circulation. 1997; 96: 1390-7.
23. Orth-Gomer K, Mittleman M, Schenk-Gustaffson K, et al. Lipoprotein(a) as a determinant of coronary heart disease in young women. Circulation 1997; 95: 329-34.
24. Sewdarsen M, Desai RK, Vythilingum S, et al. Serum lipoproteins and apolipoproteins in young normocholesterolaemic, non-diabetic Indian men with myocardial infarction. Postgrad Med J 1991; 67: 14-5.
25. Sigurdsson G, Baldursdottir A, Sigvaldason H, et al. Predictive value of apolipoproteins in a prospective survey of coronary artery disease in men. Am J Cardiol 1992; 69: 1251-4.
26. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, et al. Subendotelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. Nature 2002; 417(6890): 750-4.
27. Sniderman AD, Cianflone K. Measurement of apoproteins: time to improve the diagnosis and treatment of the atherogenic dyslipoproteinemias. Clin Chem 1996; 42: 489-91.
28. Shaefer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men. JAMA 1994; 271: 999-1003.
29. Thompson GR, Maher VMG, Matthews S, et al. Familial hypercholesterolaemia regression study: a randomized trial of LDL apheresis. Lancet 1995; 345: 811-6.
30. Winder AF. Lipoprotein Lp(A) and the Apolipoproteins. In Cardiovascular disease: Risk factors and intervention. Poulter N, Sever P, Thom S (Ed.). Oxford, Radcliffe Med Press 1993; 129-37.

Поступила 22/11-2004

Состояние кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и развитие нефропатии у больных острым коронарным синдромом и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа

А.Е. Кратнов, Е.С. Углов

Государственная медицинская академия. Ярославль, Россия

Neutrophils' redox regulation and nephropathy development in patients with acute coronary syndrome and Type 2 diabetes mellitus

A.E. Kratnov, E.S. Uglov

State Medical Academy, Yaroslavl, Russia

Цель. Изучить состояние кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов у больных острым коронарным синдромом (ОКС) в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета 2 типа (СД-2).

Материал и методы. Обследованы 100 больных (средний возраст $63,7 \pm 9,4$ года) ОКС, из них 54 пациента с нестабильной стенокардией и 46 с инфарктом миокарда (ИМ). 46 пациентов страдали СД-2. Изучали тест восстановления нитросинего тетразолия с нейтрофилами, уровень малонового диальдегида (МДА), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови.

Результаты. Развитие повторного ИМ и смерти в течение года наблюдения у больных ОКС было связано с наличием нефропатии: рост креатинина, мочевины в крови и белка в моче, более выраженной при наличии СД-2, на фоне ЦИК-зависимой активации кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и увеличения активности процесса перекисного окисления липидов. Наибольшая смертность наблюдалась среди пациентов с длительным стажем СД и лечившихся инсулином на догоспитальном этапе. У больных, которые до поступления в стационар принимали аспирин, наблюдалась гиперкалиемия.

Заключение. Развитие неблагоприятных исходов у больных ОКС связано с наличием нефропатии, более выраженной при СД-2, ассоциирующейся с ЦИК-зависимой активацией кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, сахарный диабет 2 типа, нефропатия, нейтрофилы, активные формы кислорода.

Aim. To study neutrophils' redox regulation in acute coronary syndrome (ACS) patients with or without Type 2 diabetes mellitus (DM).

Material and methods. We examined 100 ACS patients (mean age 63.7 ± 9.4 years): 54 with unstable angina, 46 — with acute myocardial infarction (MI). Type 2 DM was observed in 46 participants. NBT-test for neutrophils, blood levels of malone dialdehyde (MDA) and circulating immune complexes (CIC) were investigated.

Results. One-year incidence of MI and death in ACS patients was linked to nephropathy: increased levels of blood creatinine and urea, proteinuria (especially in Type 2 DM), combined with CIC-dependent activation of neutrophils' redox regulation and activated lipid peroxidation. Maximal mortality was observed in patients with greater duration of DM, and those on pre-hospital insulin therapy. Hyperkalemia was observed in patients taking aspirin before hospitalization.

Conclusion. Poor outcomes in ACS patients are linked to nephropathy (especially in Type 2 DM), associated with CIC-dependent activation of neutrophils' redox regulation.

Key words: Acute coronary syndrome, Type 2 diabetes mellitus, nephropathy, neutrophils, active forms of oxygen.

Известно, что развитие сахарного диабета 2 типа (СД-2) в несколько раз увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а у больных острым коронарным синдромом (ОКС) и СД ухудшает прогноз [1,2]. Одной из причин неблагоприятного прогноза у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сопутствующим СД-2 является отсутствие эффективного лечения [3].

В последние годы показано, что важную роль в развитии «оглушенности» миокарда при его ишемии и последующей реперфузии у больных ИБС играет свободнорадикальное окисление [4]. Одним из основных источников цитотоксичных кислородных радикалов при ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда являются нейтрофилы [5]. При СД конечные продукты гликолиза белков, особенно липопротеинов низкой плотности (ЛНП), могут способствовать образованию свободных радикалов фагоцитами [6].

Цель настоящего исследования — изучить состояние кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов у больных ОКС в зависимости от наличия или отсутствия СД-2.

Материал и методы

В исследование были включены 100 больных различными формами ОКС (средний возраст $63,7 \pm 9,4$ года); из них 54 пациента с нестабильной стенокардией и 46 с инфарктом миокарда (ИМ), в т.ч. с наличием зубца Q (Q-ИМ) на электрокардиограмме (ЭКГ) — 35 (76%) больных. 46 пациентов с ОКС имели сопутствующий СД-2, из них 5 (10,8%) больных получали инсулин на догоспитальном этапе. У 3 (6,5%) больных СД был выявлен впервые. Средняя продолжительность диабета составляла в среднем 10,2 года. Диагноз нестабильной стенокардии и ИМ ставился согласно критериям Канадской ассоциации кардиологов. С целью верификации диагноза проводился тест на определение тропонина Т в крови. Больные после выписки из стационара находились под наблюдением в течение года. Конечными точками исследования считались развитие ИМ или его рецидив и смерть больного.

Нейтрофилы выделяли из гепаринизированной периферической крови, взятой утром натощак, в двойном градиенте плоскости фикола-верографина 1,077 и 1,092 г/мл. Для исследования брали клетки второй интерфазы, которую нейтрофилы составляли на 95%. В качестве индукторов кислород-зависимого метаболизма фагоцитов использовали взвесь 1×10^9 убитых клеток *Staphylococcus aureus* штамма p-209 для определения активности Fc-рецепторов (FcR) и фитогемагглютинин из бобов фасоли (*Phaseolus vulgaris*) для оценки активности C3-рецепторов (C3R) клеток. С целью изучения образования нейтрофилами супероксидного анион-радикала применяли спонтанный и стимулированный тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ), используя количественный спектрофотометрический метод по

Gentle TA, et al. 1990 [7] с 0,2% раствором нитросинего тетразолия. Конечный результат НСТ-теста рассчитывали на 1×10^6 фагоцитов, исходя из содержания в исследуемой суспензии 5×10^6 клеток. Уровень малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови определяли непрямой метод, основанный на способности МДА взаимодействовать с тиобарбитуровой кислотой при высокой температуре и низкой pH, с образованием окрашенного комплекса [8]. Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) рассчитывали по методу Digean A. и Mayer B. в модификации В.Гашковой с соавт. 1978 [9] precipitation в растворе полиэтиленгликоля при pH 8,4.

При статистической обработке результатов использовали параметрические и непараметрические методы с помощью пакета Statistica 5.5. Данные исследований представлены в виде их средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Группа больных ОКС и сопутствующим СД-2 была по возрасту достоверно старше — $66,3 \pm 7,4 > 61,6 \pm 10,4$ ($p = 0,01$), среди них было больше женщин — $63,1\% > 35,2\%$; ($p = 0,009$) по сравнению с больными без СД-2. В анамнезе у этих пациентов достоверно чаще диагностировали ИБС — $91,3\% \text{ vs } 75,9\%$ ($p = 0,04$), перенесенный ранее ИМ — $58,6\% \text{ vs } 33,3\%$ ($p = 0,01$), а при поступлении в стационар — атипичное проявление болевого синдрома — $71,7\% \text{ vs } 53,7\%$ ($p = 0,04$) и аритмии на ЭКГ — $36,9\% \text{ vs } 25,9\%$. Важно, что у больных с уровнем глюкозы капиллярной крови $< 5,5$ ммоль/л, которые чаще других получали инсулин на догоспитальном этапе, наблюдалось достоверно большее количество случаев аритмий на ЭКГ — $63,6\% \text{ vs } 28,1\%$ ($p = 0,03$) по сравнению с пациентами, у которых показатели глюкозы были $> 6,1$ ммоль/л. На догоспитальном этапе больные ОКС и СД-2 чаще принимали аспирин — $30,4\% \text{ vs } 18,5\%$ и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) $45,6\% \text{ vs } 22,2\%$ ($p = 0,02$).

За время наблюдения в течение года у обследованных больных наблюдалось 15 неблагоприятных исходов, из них 6 (40%) случаев коронарной смерти и 9 (60%) — рецидива ИМ, количество которых было достоверно больше — $15,2\% \text{ vs } 3,7\%$ ($p = 0,04$) у больных СД. У больных ОКС и СД с благоприятным исходом (таблица 1), в отличие от пациентов без СД, при поступлении в стационар было достоверно выше содержание глюкозы в капиллярной крови. Это сопровождалось достоверно более высокими показателями ЦИК и стимулированного фитогемагглютинином (через C3R) НСТ-теста с нейтрофилами. Прямая корреляция между пока-

Таблица 1

Биохимические и цитохимические показатели у больных ОКС в зависимости от исхода

Показатели	Контроль (n=20)	ОКС без СД (n=54)		ОКС с СД (n=46)	
		I. (n=37) Отсутствие повторных коронарных событий	II. (n=5) РеИМ + коронарная смерть	III. (n=19) Отсутствие повторных коронарных событий	IV. (n=10) РеИМ + коронарная смерть
Глюкоза, ммоль/л	4,5±0,4	4,1±0,5	3,4±0,4* **	8,3±3,3* ^	6,6±3,2* ^^
Мочевина, ммоль/л	6,7±1,6	6,3±1,9	8,2±3,9	7,4±1,6 ^	8,7±4,6
Креатинин, мг/дл	1,1±0,3	1,1±0,3	1,1±0,1	1,1±0,3	1,7±0,3* *** ^^
Калий, ммоль/л	4,1±0,9	4,1±0,7	3,7±0,3	4,3±0,4	4,8±0,8 ^^
Хлор, ммоль/л	98±6,4	94,1±9,3	104,1±3,4	98±6,5	101,7±9,7
СКФ, мл/мин	77,4±13,9	73,8±23,6	48,2±21,9* **	65,6±22,5	46,7±12,7*
Сп НСТ-тест, нмоль НСТ	94,7±14,4	93±25,2	110,9±15*	102,6±19,3	113,9±13,9*
Ст НСТ-тест (FcR)	105±6,3	100,9±23,2	115,1±21,1	112,3±31,8	138,8±39,3
Ст НСТ-тест (C3R)	103,4±7	98,4±25	143±38,3* **	118,9±28,6 ^	151,9±36,3* *** ^^
ЦИК, у.е.	22,6±19,7	56,9±53,2	47,2±46,5	103,1±79,3* ^	66,7±42,4* ^^
МДА, мкмоль/л	37,5±2,9	59,3±19*	71,2±24,9*	54,3±11,4*	87,1±25* ***
Белок мочи, г/л	0,003±0,008	0,007±0,01	0,07±0,04* **	0,06±0,1 ^	0,05±0,09

Примечание: p<0,05: * — по сравнению с контролем, ** — между I и II, *** — между III и IV, ^ — между I и III, ^^ — между II и IV группами; Сп — спонтанный, Ст — стимулированный.

зателями НСТ-теста и глюкозы капиллярной крови ($r=0,3$; $p=0,03$) свидетельствует о связи гипергликемии при СД с активацией фагоцитов, которые имеют специфические рецепторы к конечным продуктам гликирования белков и могут ими активироваться [6]. У пациентов с СД-2 и благоприятным исходом были достоверно выше показатели содержания мочевины в крови, а также белка в моче, уровень которого прямо коррелировал с показателями НСТ-теста ($r=0,33$; $p=0,04$), ЦИК ($r=0,31$; $p=0,04$) и мочевины ($r=0,43$; $p=0,01$). Это свидетельствует о важной роли нейтрофилов и образуемых ими свободных радикалов кислорода в развитии нефропатии при СД.

Таким образом, у больных ОКС и СД-2, у которых имел место благоприятный исход, в отличие от пациентов без СД на фоне гипергликемии диагностировали нефропатию, сопровождающуюся протеинурией и связанную с ЦИК-зависимой активацией кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов.

У пациентов с ОКС, у которых возникали повторные коронарные события, при поступлении в стационар независимо от наличия или отсутствия СД отмечали признаки нефропатии с нарушением азотвыделительной функции почек — увеличение содержания белка в моче, мочевины в крови, снижение скорости клубоч-

ковой фильтрации (СКФ). Это сопровождалось достоверным ростом показателей стимулированного через СЗР НСТ-теста с нейтрофилами и уровня МДА, между которыми зафиксирована прямая умеренная корреляция ($r=0,43$; $p=0,0007$). При этом у больных СД, в отличие от пациентов без СД, были достоверно выше концентрации креатинина и калия в крови на фоне увеличенных показателей стимулированного через СЗР НСТ-теста и ЦИК. Вышеуказанные данные свидетельствуют, что неблагоприятный исход у больных ОКС был связан с наличием нефропатии, более выраженной при СД-2, на фоне ЦИК-зависимой активации кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов.

Известно, что с возрастом уменьшается количество активных клубочков и развивается артерионефросклероз, в возникновении которого имеет значение сочетание различных механизмов: атеросклероз сосудов, эмболия кристаллами холестерина, гипертензивный нефроангиосклероз и возрастные изменения (атрофия) почек. У большинства больных ишемическая болезнь почек (ИБП) диагностируется поздно в связи с минимальной выраженностью мочевого синдрома и неспецифичностью симптомов. ИБП очень часто сочетается с СД-2 (20–30%) и поэтому остаются трудности в диагностике истинной диабетической нефропатии

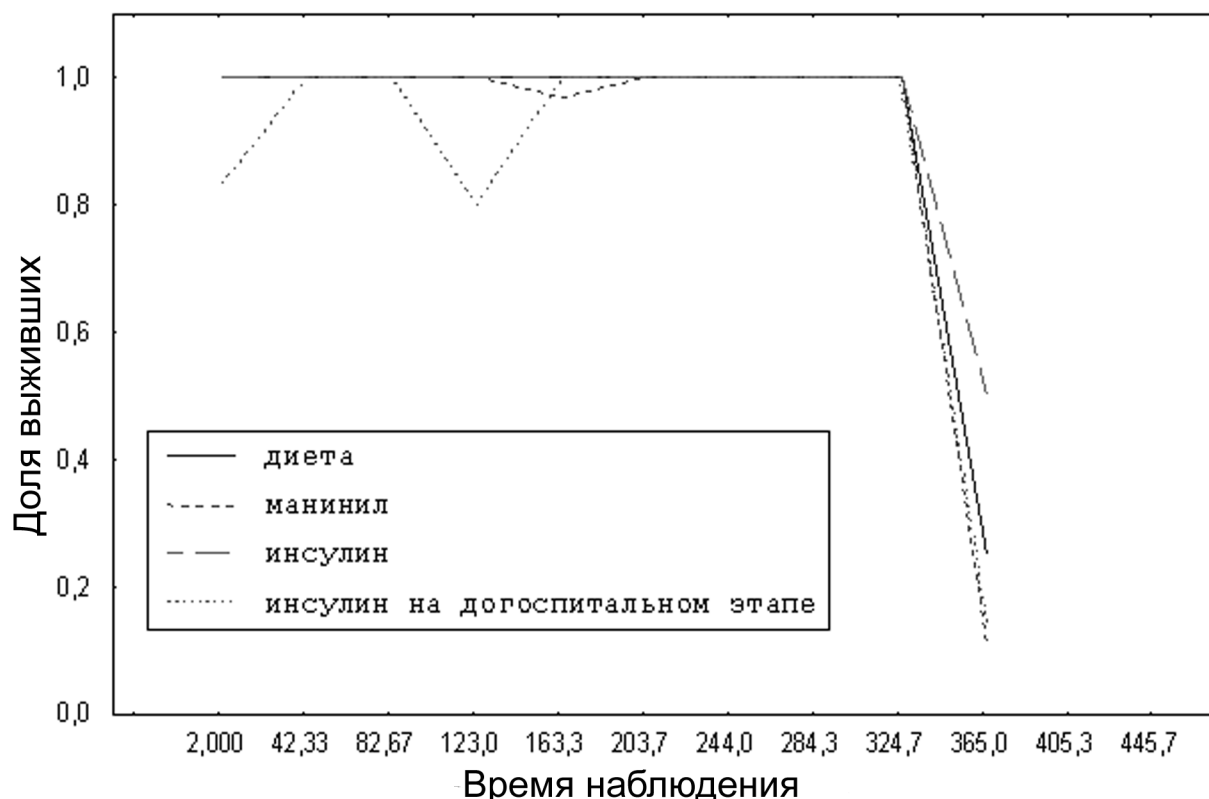


Рис. 1 Анализ выживаемости больных ОКС и СД в течение года наблюдения в зависимости от вида сахароснижающей терапии

при наличии комплекса инволютивных почечных изменений [10].

Доказано, что активированные нейтрофилы играют важную роль в патогенезе заболеваний почек. При хронической почечной недостаточности (ХПН) плохой прогноз предопределяет атрофия канальцев почек, немаловажную роль в которой играет апоптоз клеток тубулярного эпителия, опосредованный трансмембранным гликопротеином, являющимся членом семьи рецепторов к фактору некроза опухолей (TNF- α). Одними из причин, способных индуцировать апоптоз, служат свободные радикалы, образуемые активированными нейтрофилами, а также действие комплемента, уровень которого может повышаться вследствие гликозилирования белков при СД [11]. Не исключается, что фиксация продукта расщепления C3b-компонента комплемента на эндотелиальных клетках вызывает адгезию нейтрофилов (по аналогии с опсонизацией бактериальных клеток) [12]. В настоящем исследовании установлено, что активация кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов была более выражена при стимуляции через рецептор к C3b-компоненту комплемента (C3R). Поскольку при СД на ста-

дии протеинурии патологический процесс в почках приобретает независимое от вызвавших его метаболических причин (гипергликемии) течение, активации кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов у таких больных может способствовать дислипидемия и избыточный синтез атерогенных липидов, возникающие вследствие потери белка с мочой [13].

Наличие нефропатии при поступлении в стационар у больных ОКС, у которых в течение года развились повторные коронарные события, подтверждает более низкий уровень глюкозы капиллярной крови при поступлении. Это можно объяснить меньшей нагрузкой нефронов глюкозой при снижении СКФ, вследствие чего клетки проксимальных канальцев успевают ее реабсорбировать, а также снижением активности почечной инсулиназы [14]. Поскольку пациенты с СД и последующим неблагоприятным исходом чаще получали инсулин на догоспитальном этапе (таблица 2), более выраженная активация кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов у таких больных может быть связана с повышением концентрации катехоламинов в крови из-за хронической гиперинсулинемии [15]. Известно, что при введе-

Таблица 2

Сравнительная характеристика анамнестических данных у больных ОКС и СД
в зависимости от исхода

Показатели	I. (n=19) Отсутствие повтор- ных коронарных событий	II. (n=10) РеИМ + коронарная смерть	III. (n=3) Коронарная смерть
Возраст, годы (m±SD)	68,2±7,7	67,2±8,8	73±4
Нестабильная стенокардия	13 (68,4)	6 (60)	2 (66,6)
ИМ	10 (52,6)	4 (40)	1 (33,3)
Впервые выявленный СД	2 (10,5)	1 (10)	0 (0)
Стаж диабета, годы [^]	6,8 (0;15)	8,6 (0;15)	13,1 (5;24)**
В анамнезе:			
– ИМ	8 (42,1)	7 (70)	3 (100)
– АГ	14 (73,6)	8 (80)	1 (33,3)
– аритмия при поступлении на ЭКГ	6 (31,5)	4 (40)	2 (66,6)
– атипичное проявление боли	13 (68,4)	8 (80)	3 (100)
Лечение на догоспитальном этапе:			
– аспирин	3 (21)	8 (80)*	3 (100)**
– нитраты	9 (47,3)	6 (60)	2 (66,6)
– α -адреноблокаторы	7 (36,8)	6 (60)	1 (33,3)
– антагонисты кальция	2 (10,5)	0 (0)	0 (0)
– иАПФ	9 (47,3)	6 (60)	3 (100)
– гепарин ^{^^}	6 (31,5)	7 (70)	1 (33,3)
– наркотические анальгетики ^{^^}	8 (42,1)	7 (70)	2 (66,6)
– манинил	12 (63,1)	7 (70)	1 (33,3)
– инсулин	1 (5,2)	2 (20)	2 (66,6)**

Примечание: В скобках указаны проценты; [^] — указана медиана, в скобках — min и max значение; ^{^^} — в последние сутки; p<0,05: * — между I и II, ** — между I и III группами.

нии адреналина количество циркулирующих нейтрофилов увеличивается за счет перехода в циркуляцию части пристеночных клеток маргинального пула [16]. Под влиянием катехоламинов реципрокно усиливается рекрутирование нейтрофилов в легкие, в которых, как было доказано А. Коганом 1995 [17] у кардиологических больных нарастают способности гранулоцитов продуцировать свободные радикалы.

41 (89,1%) пациент с ОКС и СД-2 получали в стационаре сахароснижающую терапию, из них 32 (78%) — манинил-5 или микронизированный, 8 (19,5%) — инсулин, 3 больным он был назначен впервые. Диеты придерживались 5 (12,1%) больных. При изучении влияния различных видов сахароснижающей терапии на состояние кислород-зависимого метаболизма достоверные различия показателей при поступлении в стационар, перемещении из блока интенсивной терапии, при выписке и через год

отсутствовали. Однако наименьшая выживаемость в течение года наблюдения отмечена у пациентов, лечившихся инсулином на догоспитальном этапе (рисунок 1). В исследовании DIG-AMI (Diabetes mellitus Insulin-Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction), 1999, снижение риска неблагоприятного исхода у больных с ИМ и СД, которым назначалась инфузия инсулина и глюкозы с последующей длительной инсулинотерапией, было достоверно более выражено в группе пациентов, никогда ранее не получавших инсулин [18]. По данным Cho L, et al. 1999 [19] инсулинотерапия у больных ИМ и СД сопровождалась достоверным повышением смертности на 30 день. Однако среди пациентов, лечившихся инсулином, было достоверно больше с ИМ в анамнезе.

В настоящем исследовании пациенты с неблагоприятным исходом имели больший стаж заболевания, им чаще назначали инсулин на догоспитальном этапе, особенно тем, кто

умер (таблица 2). У пациентов с СД, которые на догоспитальном этапе получали инсулин, стаж СД в среднем составлял 18 лет (от 10 до 24 лет). Это свидетельствует в пользу высокого риска развития выраженной диабетической нефропатии у данной группы больных, которая, как известно, развивается при стаже СД > 10 лет. Обращает внимание более высокое содержание калия в крови у больных СД и с неблагоприятным исходом, по сравнению с пациентами без повторных коронарных событий и без СД. Это свидетельствует о том, что у больных ОКС и СД на фоне диабетической нефропатии имели место признаки гипоренинемического гипоальдостеронизма, который развивается у лиц с СД и ХПН и сочетается с гиперкалиемией и гиперхлоремическим метаболическим ацидозом, не соответствующим степени нарушения функции почек. Развитие данного синдрома возможно на фоне применения аспирина. Фактором риска гиперкалиемии с ее способностью

вызывать фатальные нарушения ритма является и одновременное с аспирином назначение иАПФ [20]. Пациенты с ОКС и СД, у которых наблюдался неблагоприятный исход, достоверно чаще на догоспитальном этапе принимали аспирин на фоне иАПФ (таблица 2).

Заключение

Таким образом, развитие неблагоприятных исходов у больных ОКС связано с наличием нефропатии, более выраженной при наличии СД-2, ассоциирующейся с ЦИК-зависимой активацией кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и ростом содержания в крови вторичных продуктов перекисного окисления липидов. Более частое развитие повторного ИМ и смерти у больных ОКС и СД наблюдается у пациентов с длительным стажем СД и синдромом гипоренинемического гипоальдостеронизма, связанного с приемом аспирина на догоспитальном этапе.

Литература

1. Jarrett RJ, Shipley MJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and cardiovascular disease – putative association via common antecedents: further evidence from the Whitehall study. *Diabetologia* 1988; 31: 737–40.
2. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, et al. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *JACC* 1996; 28: 1661–9.
3. Козлов С.Г., Лякишев А.А. Лечение ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа. *РМЖ* 2003; 9: 525–9.
4. Bolli R. Basic and clinical aspects of myocardial stunning. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 40: 477–516.
5. Маянский Д.Н., Маянская С.Д. Роль нейтрофилов в ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда. *Тер архив* 2001; 12: 84–8.
6. Мкртумян А.М. Кардиоваскулярные осложнения сахарного диабета 2 типа и особенности коррекции углеводного обмена. *Сердце* 2003; 6: 266–71.
7. Gentle TA, Thompson RA. Neutrophil function tests in clinical immunology. *Clinical Immunology A Practical Approach*. (ed. Gooi H.G., Chapel H.) New York: Oxford University Press 1990: 57–9.
8. Арутюнян А.В., Дубинина Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. Санкт-Петербург, ИКФ “Фолиант” 2000.
9. Гашкова В., Матл И., Кашлик И. Циркулирующие комплексы у больных иммунокомплексными заболеваниями и после трансплантации почек. *Чех Мед* 1978; 2: 117–22.
10. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Кутырина И.М. и др. Ишемическая болезнь почек. *Тер архив* 2003; 6: 5–11.
11. Перевезенцева Ю.Б. Апоптоз и его роль в патогенезе заболеваний почек. *Нефрология* 2001; 4: 17–23.
12. Саложин К.В., Насонов Е.Л., Беленков Ю.Н. Роль эндотелиальной клетки в иммунопатологии. *Тер архив* 1992; 3: 150–7.
13. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. Москва «Универсум Паблишинг» 2000.
14. Аббакумова М.В., Дедов И.И., Древалъ А.В., Мухин Н.А. Диабетический гломерулосклероз при инсулинзависимом сахарном диабете. Стадии развития. Проблемы обратимости. *Тер архив* 1985; 6: 147–50.
15. Оганов Р.Г., Александров Ан.А. Инсулин и артериальная гипертензия: роль гиперсимпатикотонии. *Тер архив* 2002; 12: 5–7.
16. Серов В.В., Пауков В.С. Воспаление. Москва «Медицина» 1995.
17. Коган А. Усиление генерации активных форм кислорода лейкоцитами в легких. *Врач* 1995; 11: 30–1.
18. Malmberg K, Norhammar A, Ryden L. Insulin treatment post myocardial infarction: The Digami Study. *Can J Cardiol* 1999; 15: 10–1.
19. Cho L, Hsu C-H, Marso SP. Sulfonylurea drug administration is not associated with increased short-term mortality among diabetics with acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; 100: 720.
20. Тареева И.Е., Андросова С.О. Влияние ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов на почки. *Тер архив* 1999; 6: 17–22.

Поступила 16/04-2004

Кальцификация клапанов сердца у больных ишемической болезнью сердца

С.А. Довголис, И.Ю. Кучерова, Э.А. Козлов, И.Г. Фомина

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Heart valve calcification in patients with coronary heart disease

S.A. Dovgolits, I.Yu. Kucheroval, E.A. Kozlov, I.G. Fomina

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia.

Цель. Изучить частоту кальцификации митрального и аортального клапанов сердца у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), влияние ее на состояние миокарда.

Материал и методы. Методом эхокардиографии обследовали 214 пациентов, страдающих ИБС, среди них 119 женщин и 95 мужчин, средний возраст $59,0 \pm 8,3$ года.

Результаты. Кальцификаты на аортальном и митральном клапанах сердца обнаружены у 74 (34,5%) больных ИБС, среди них 50 (68%) женщин, все больные > 40 лет, 46% больных > 70 лет. У 26 (35%) больных имело место сочетание ИБС и артериальной гипертонии (АГ). В 86% случаев поражен аортальный клапан, в 53% — митральный. Регургитация обнаружена у 17 (23%) пациентов, дилатация левого предсердия и диастолическая дисфункция — у 89%, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) — у 74% больных.

Заключение. Пациенты с кальцификатами принадлежат к более старшим возрастным группам, среди них преобладают женщины, у них чаще встречаются АГ и сахарный диабет. Наиболее часто кальцификаты обнаруживались на аортальном клапане, частота кальцификации митрального клапана увеличивалась с возрастом. Частота дилатации левого предсердия, ГЛЖ и диастолической дисфункции миокарда оказалась на 8%, 19% и 13% соответственно, выше по сравнению с больными без кальцификации клапанов. Фракция выброса имела одинаковые значения в обеих группах больных.

Ключевые слова: кальцификация, аортальный клапан, митральный клапан, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, атеросклероз.

Aim. To study mitral and aortic valve calcification prevalence in patients with coronary heart disease (CHD), and its influence on myocardial status.

Material and methods. Echocardiography was performed in 214 CHD patients (119 females, 95 males; mean age 59.0 ± 8.3 years). Mitral and aortic valve calcification, regurgitation, ejection fraction, diastolic dysfunction, left cardiac chamber sizes, and atherosclerosis risk factors were studied.

Results. Calcification of aortic and mitral valves was found in 74 (34.5%) patients with CHD. All of them were above 40, 46% - older than 70; 50 (68%) patients were females. Combination of CHD and arterial hypertension (AH) was observed in 26 (35%) patients. Aortic or mitral valve calcification was found in 86% and 53% of the cases, respectively. Regurgitation was observed in 17 (23%) participants, left atrial dilatation and diastolic dysfunction — in 89%, left ventricular hypertrophy — in 74%.

Conclusions: Aortic and mitral valve calcification was observed in 74 (35.5%) participants with CHD. Most of these patients were above 60 years, females, suffering from AH and diabetes mellitus. Aortic valve was affected in 86% of the cases; frequency of mitral calcification increased with age. The prevalence of left atrial dilatation, left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction was higher by 8%, 19%, and 13%, respectively, than that in individuals with intact valves. Ejection fraction did not differ in both groups.

Keywords: Calcification, aortic valve, mitral valve, coronary heart disease, arterial hypertension, atherosclerosis.

В последние годы растет интерес к проблеме выявления кальцифицированных клапанов сердца у лиц без ревматических или врожденных пороков сердца. Приоритет в этой области отдается изучению склероза и кальцификации аортального клапана (АОК), которые постепенно приводят к гемодинамически значимому аортальному стенозу.

Анализ отечественной и иностранной литературы показал отсутствие единых представлений о причинах и механизмах возникновения кальцификации клапанов сердца. Отечественные авторы полагают, что кальцификация АОК имеет дегенеративное происхождение, и акцентируют внимание на геронтологическом аспекте проблемы [1]. Зарубежные авторы отстаивают атеросклеротическое происхождение склероза, кальцификации и последующего стеноза АОК и в доказательство этому указывают на прямую связь между такими факторами риска (ФР) атеросклероза, как возраст, мужской пол, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), гомоцистеин плазмы крови, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и развитием кальцификации АОК и коронарных артерий [2,3]. Они подчеркивают, что атеросклероз аорты, коронарных артерий и кальцификация АОК служат разными проявлениями единого атеросклеротического процесса.

В связи с тем, что проблема кальцификации клапанов сердца недостаточно освещена в литературе, было проведено исследование, посвященное более подробному изучению этой патологии в группе больных ИБС, а также взаимосвязи кальцификации клапанов сердца со степенью выраженности ФР атеросклероза. Результаты исследования позволили взглянуть на проблему шире, чем с сугубо геронтологической позиции, обнаружить ухудшение состояния миокарда у лиц с кальцифицированными клапанами сердца, и, следовательно, обосновать необходимость более активного подхода к лечению этой категории больных.

Цель работы — изучить частоту возникновения кальцификации АОК и митрального клапана (МК) сердца у больных ИБС, регургитации на кальцифицированных клапанах, а также влияние такой патологии на систолическую и диастолическую функции сердца и на развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ).

Материал и методы

В исследование включены 537 больных, которым наряду с клиническим обследованием, была выполнена

трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ). Среди больных: 286 женщин и 251 мужчина, средний возраст $54,0 \pm 7,4$ года. Поводом для обращения к врачу были ИБС, АГ, ревматизм, мерцательная аритмия, бактериальный эндокардит, миокардит, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет (СД).

Среди обследованных 214 пациентов страдали ИБС, среди них 119 женщин и 95 мужчин в возрасте от 22 до 88 лет, средний возраст $59,0 \pm 8,3$ лет. У 63 больных имело место сочетание ИБС и АГ. Диагноз ИБС был поставлен на основании жалоб, данных анамнеза, физикального и инструментального обследований.

В зависимости от наличия кальцификации АОК и МК сердца, визуализируемой при ЭхоКГ, все больные ИБС были разделены на две группы. В первую включены 74 (35%) больных, у которых обнаружили кальцификацию клапанов, во вторую группу — 140 (65%) пациентов с непораженными клапанами сердца. В первой группе пациентов исследовали частоту кальцификации АОК и МК отдельно и наличие регургитации на пораженных клапанах.

В каждой группе больных оценивали фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), наличие диастолической дисфункции (ДД), а также размеры левых отделов сердца. Распределение больных по возрасту представлено в таблице 1.

Подавляющее большинство больных (84%) с кальцинозом сердечных клапанов, были в возрасте > 60 лет.

Сравнительная характеристика больных ИБС приведена в таблице 2.

Пациенты с кальцифицированными клапанами сердца принадлежат к более старшим возрастным группам, большую часть составляют женщины. У них в большем проценте случаев (35%) обнаружено сочетание ИБС и АГ и более выражен такой ФР атеросклероза, как СД.

Результаты и обсуждение

Подавляющее большинство больных с кальцифицированными клапанами сердца оказались > 60 лет, а 46% больных > 70 лет; 16% больных были < 60 лет, а 5% больных — даже < 50 лет. Эти данные позволяют, наряду с отношением отечественных авторов к проблеме кальцификации АОК как к чисто геронтологической, отметить, что процесс кальцификации клапанов имеет более сложный патогенез и способен поражать относительно молодые и работоспособные группы населения.

АГ встречается на 9% чаще в группе пациентов с пораженными клапанами. При сравнении частоты АГ в каждом возрастном диапазоне (таблица 3) обеих групп больных зафиксировано, что среди пациентов с кальцифицированными клапанами в возрасте до 49 лет, 50–59 лет и > 70 лет АГ встречается чаще на 8%, 7% и 15% соответственно, чем среди больных тех же возрастов с интактными клапанами. АГ с одинаковой частотой обнаружена у больных обеих групп в возрастном диапазоне 60–69 лет. Ожи-

Таблица 1

Распределение пациентов ИБС по возрасту

	Группа 1 (n=74)				Группа 2 (n=140)			
Возраст (лет)	49 и <	50-59	60-69	70 и >	49 и <	50-59	60-69	70 и >
Число больных	4(5%)	8(11%)	28(38%)	34(46%)	30(21%)	36(26%)	43(31%)	31(22%)

Таблица 2

Сравнительная характеристика больных ИБС

Показатель	Группа 1 (n=74)	Группа 2 (n=140)
Кальцификация клапанов	Есть	Нет
Средний возраст (лет)	67,7±8,30	56,0±8,41
Женщины	50 (68%)	69(49%)
Мужчины	24 (32%)	71(51%)
Сочетание ИБС и АГ	26(35%)	37(26%)
СД	5 (7%)	5 (4%)
Ожирение (ИМТ≥30кг/м ²)	23(31%)	42(30%)

Таблица 3

Распределение больных в зависимости от возраста и диагноза

	Группа 1 (n=74)				Группа 2 (n=140)			
Возраст (лет)	49 и < n=4	50-59 n=8	60-69 n=28	70 и > n=34	49 и < n=30	50-59 n=36	60-69 n=43	70 и > n=31
Сочетание ИБС и АГ	1 (25%)	3 (38%)	9 (32%)	13 (38%)	5 (17%)	11 (31%)	14 (32%)	7 (23%)
Ожирение (ИМТ ≥30кг/м ²)	0	1 (13%)	10 (36%)	12 (35%)	10 (33%)	12 (33%)	7 (16%)	13 (42%)

Таблица 4

Частота кальцификации МК и АОК у пациентов первой группы

Пораженный клапан	Число пациентов (n = 74 больных)				Частота патологии
	<49лет n=4	50-59лет n=8	60-69лет n=28	≥70лет n=34	
МК	0	4(50%)	13(46%)	22(65%)	39(53%)
АОК	4(100%)	7(88%)	26(93%)	27(79%)	64(86%)
МК и АОК	0	3(38%)	11(39%)	15(44%)	29(39%)

Таблица 5

Распределение больных ИБС и АГ в зависимости от наличия ДД, ГЛЖ и возраста

Признак	Группа 1 (n=74 больных)				Группа 2 (n=140 больных)			
	< 49лет	50-59лет	60-69лет	≥70 лет	< 49лет	50-59лет	60-69лет	≥70 лет
ДД	2(50%)	7(88%)	23(82%)	34(100%)	21(50%)	23(77%)	34(94%)	25(93%)
ГЛЖ	2(50%)	6(75%)	22(79%)	29(85%)	11(61%)	11(46%)	16(55%)	14(77%)

рение с индексом массы тела (ИМТ) ≥30кг/м² наблюдалось чаще среди пациентов с непораженными клапанами.

Несмотря на то, что проблема кальцификации АОК и МК известна и изучается уже много лет, вопрос об этиологии и патогенезе этого состояния остается открытым. В последних исследованиях Agmon Y et al. 2001, Pohle K et al

2001 [1,2] обнаружена корреляция между ФР атеросклероза и развитием кальцификации АОК, что позволило им придерживаться атеросклеротического генеза поражения АОК и возможного применения гиполипидемических препаратов с целью замедлить прогрессирование развития аортального стеноза. Результаты настоящего исследования показали, что

в группе пациентов с кальцифицированными клапанами более выражены такие ФР атеросклероза как возраст, СД, АГ. Частота ожирения оказалась приблизительно одинаковой в обеих группах больных.

Традиционно большинство исследований в этой области посвящено изучению этиологии, патогенеза и возможностей терапии кальцификации и склероза АОК, поскольку его поражение является самым частым и опасно постепенным развитием аортального стеноза. Проблема кальцификации МК у больных ИБС без ревматизма в анамнезе практически не освещена в литературе. Согласно таблице 4 86% случаев приходится на кальцификацию сердечных клапанов составляет поражение АОК, который также оказался наиболее часто поражаемым клапаном у пациентов всех возрастных групп. У 53% больных ИБС имела место кальцификация МК, которая в 39% случаев сочеталась с поражением АОК, а в 14% существовала изолированно. Среди пациентов < 49 лет отсутствовали поражения МК; частота его кальцификации резко увеличивалась с возрастом, составляя 50% в группе 50–59 лет и 65% у лиц 70 лет и старше.

С возрастом росла частота сочетанного поражения АОК и МК. Регургитация на кальцифицированных клапанах была обнаружена у 17 (23%) пациентов, при этом в 100% случаев наблюдалась регургитация на МК, и лишь у одного человека регургитация имела место на МК и на АОК. У больных ИБС изолированная регургитация на АОК отсутствовала.

Эти данные позволяют предположить, что, несмотря на более редкое поражение МК, его кальцификация с возрастом имеет более значимые гемодинамические последствия для организма.

У больных из первой группы ГЛЖ обнаружена в 74% случаев, у больных с непораженными клапанами — в 55%. ДД диагностирована у 89% больных с кальцифицированными клапанами и у 76% больных с интактными клапанами.

У больных с кальцифицированными клапанами сердца в каждой возрастной группе, кроме первой, распространенность ГЛЖ больше (на 8–29%), чем у больных без кальцификации клапанов. В каждой возрастной группе, кроме группы 60–69 лет, частота ДД выше среди больных с кальцифицированными клапанами (таблица 5).

Увеличение размеров левого предсердия

отмечено у 89% больных с кальцификатами и у 82% из второй группы. Изменение ФВ имело одинаковую направленность в обеих группах пациентов: в 77% — ФВ > 50%, в 13% — ФВ 40–50%, в 10% — ФВ < 40%. На основании этих данных можно предположить, что кальцификация клапанов сердца в большей степени влияет на состояние диастолической функции миокарда, чем систолической.

Заключение

В результате ЭхоКГ, выполненной у 214 пациентов с ИБС, у 74 (34,5%) больных без ревматических или врожденных пороков сердца были обнаружены кальцификаты на АОК и МК сердца.

Все больные с кальцифицированным клапаном оказались > 40 лет, 34 (46%) — > 70 лет, среди них преобладали женщины.

В 86% случаев был поражен АОК, в 53% — МК. Частота поражения МК увеличивалась с возрастом пациентов.

В группе больных с кальцифицированными клапанами сердца частота дилатации левого предсердия составила 89%, ГЛЖ — 74% и ДД миокарда — 89%, что на 8%, 19% и на 13% выше по сравнению с больными без кальцификации клапанов. Изменения ФВ носили одинаковый характер у больных с кальцификатами и при интактных клапанах.

Результаты исследования позволяют относиться к кальцификации клапанов сердца у лиц с ИБС и АГ без ревматического анамнеза как преимущественно к геронтологической проблеме. Существует связь кальцификации с некоторыми ФР атеросклероза; одновременно следует сделать акцент на том, что процесс кальцификации сердечных клапанов имеет более сложный патогенез: встречается у лиц < 49 лет, способен поражать АОК и МК сердца, увеличивать распространенность ГЛЖ, ДД и дилатации левого предсердия.

Литература

1. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? JACC 2001; 38: 827–34.
2. Pohle K, Maffert R, Ropers D, et al. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. Circulation 2001; 104: 1927–32.
3. И. В. Егоров. Старческий порок сердца: истина и мифы. Лечащий врач 1999; 10: 32–6.

Поступила 14/04-03

Влияние пробукола и ципрофибрата на перекисное окисление липидов, реологические свойства крови и течение стенокардии

А.Н. Закирова, А.В. Перевалов, Н.Э. Закирова

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Probucol and ciprofibrate effects on lipid peroxidation, blood rheology, and angina pectoris clinical course.

A.N. Zakirova, A.V. Perevalov, N.E. Zakirova

Bashkir State Medical Institute. Ufa, Russia.

Цель. Изучить гиполипидемические и антиоксидантные эффекты пробукола и ципрофибрата, их влияние на реологические свойства крови и течение стенокардии при раздельном и комбинированном применении в комплексной терапии ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование включены 112 больных ИБС, из них 39 принимали пробукол, 37 — ципрофибрат, у 36 использовали комбинированную терапию пробуколом и ципрофибратом. В течение 1 месяца до приема препаратов больные получали плацебо. Длительность лечения этими препаратами — 3 месяца. В работе использованы клинико-инструментальные (оценка частоты приступов стенокардии, велоэргометрия) и биохимические (определение уровня липидов, продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантных ферментов, изучение агрегации эритроцитов и тромбоцитов, фибриногена и антитромбина III) методы исследования.

Результаты. Установлено, что на фоне базисной антиангинальной терапии применение пробукола у больных ИБС существенно снижает уровень продуктов ПОЛ, активирует глутатионпероксидазу и супероксиддисмутазу, подавляет агрегацию эритроцитов и тромбоцитов. Ципрофибрат благоприятно влияет на липидный спектр крови, уменьшает степень ПОЛ, снижает уровень фибриногена и повышает концентрацию антитромбина III. При комбинированной терапии пробуколом и ципрофибратом достигнуты более существенные, чем при раздельном применении, гиполипидемические, антиоксидантные, гемореологические и клинические результаты.

Заключение. Пробукол и ципрофибрат могут быть использованы раздельно и в комбинации в комплексной терапии ИБС как препараты, оказывающие не только гиполипидемическое действие, но и существенно влияющие на процессы ПОЛ, реологические свойства крови и клинические проявления стенокардии.

Ключевые слова: пробукол, ципрофибрат, перекисное окисление липидов, реологические свойства крови, стенокардия.

Aim. To investigate hypolipidemic and antioxidant effects of probucol and ciprofibrate, their influence of blood rheology and clinical course of angina pectoris, during monotherapy and combined therapy, as a part of coronary heart disease (CHD) complex management.

Material and methods. The study included 112 CHD patients, who were administered probucol (n=39), ciprofibrate (n=37), or their combination (n=36) for 3 months. Before the treatment, all participants were administered placebo for one month. The authors used clinical, instrumental (angina episodes frequency assessment, veloergometry), and biochemical methods (measuring levels of lipid fractions, lipid peroxidation (LP) products, antioxidant enzymes, fibrinogen and antithrombin III, as well as red blood cell and platelet aggregation).

Results. Combined with standard antianginal therapy in CHD patients, probucol substantially decreased LP product levels, activated glutathione peroxidase and superoxide dismutase, inhibited red blood cell and platelet aggregation. Ciprofibrate improved lipid profile, decreased fibrinogen level, and increased antithrombin III level. Combined therapy by probucol and ciprofibrate demonstrated greater hypolipidemic, antioxidant, hemorheological, and clinical effects than monotherapy.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (3472) 55-64-53

факс (3472) 23-60-94

e-mail: anna@anrb.ru

Conclusion. Probucol and ciprofibrate can be used as monotherapy and in combination for CHD complex management, as medications that have not only hipolipidemic action, but also antioxidant, hemorheological and antianginal effects.

Key words: Probukol, ciprofibrate, lipid peroxidation, blood rheology, angina pectoris.

Введение

Широкое распространение ишемической болезни сердца (ИБС) среди населения, многообразие ее клинических проявлений, возможность развития тяжелых осложнений и смертельных исходов диктуют необходимость изучения вопросов, связанных с ее патогенезом, диагностикой и лечением [1-4]. Ведущая роль в развитии ИБС принадлежит гиперлипидемии (ГЛП) [5], изменениям в системе тромбоцитарно-сосудистого и плазменно-коагуляционного гемостаза, а также активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), регуляцию которых осуществляет система антиоксидантной защиты с участием антиоксидантных ферментов [6-11].

Важным аспектом изучения ИБС являются поиск и разработка подходов к лечению больных с использованием средств, влияющих на различные механизмы развития заболевания. Статины рассматриваются как наиболее эффективные гиполипидемические препараты, улучшающие прогноз и течение ИБС [2,3]. Однако определенное место в зависимости от особен-

ностей метаболических нарушений занимают фибраты [12,13] и пробуккол, обладающий антиоксидантной активностью [7,14,15].

Согласно литературным данным пробуккол снижает содержание атерогенных липидов, одновременно уменьшая содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) [14]. Ципрофибрат, являясь фибратом третьего поколения, не только значительно снижает уровни общего ХС (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и триглицеридов (ТГ), но и повышает концентрацию ХС ЛВП [12,13]. В связи с разнонаправленным действием препаратов на ХС ЛВП интересным представляется сочетанное использование пробуккола и фибратов, однако в литературе имеются лишь единичные сведения о применении подобной комбинации при ИБС [16].

Целью исследования явилось изучение гиполипидемических и антиоксидантных эффектов пробуккола и ципрофибрата, их влияния на реологические свойства крови и течение стенокардии при раздельном и комбинированном применении в комплексной терапии ИБС.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ИБС

Показатели	Пробуккол	Ципрофибрат	Комбинированная терапия
Количество больных (n)	39	37	36
Средний возраст, годы	54,8±1,30	56,5±1,71	54,5±1,99
Стенокардия ФК I-II	17 (43,6)	16 (43,2)	16 (44,4)
Стенокардия ФК II-III	22 (56,4%)	20 (54,1%)	20 (55,5%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	28 (71,8%)	26 (70,3%)	25 (69,4%)
АГ	20 (51,3%)	18 (48,6%)	18 (50%)
Курение	22 (56,4%)	20 (54,1%)	20 (55,5%)
Индекс Кетле, кг/м ²	25,8±1,13	26,1±1,52	26,9±1,24
Частота ангинозных приступов за неделю	19,1±1,02	18,4±1,12	20,4±1,33
Мощность пороговой нагрузки, кгм/мин	316,7±23,17	315,3±25,14	320,2±25,23
ОХС, ммоль/л	6,8±0,16	6,8±0,14	7,01±0,16
Терапия: аспирин	39 (100%)	37 (100%)	36 (100%)
Бета-блокаторы	30 (76,9%)	29 (78,4%)	28 (77,8%)
Антагонисты кальция	8 (20,5%)	8 (21,6%)	7 (19,4%)
Нитраты	20 (51,3%)	19 (51,4%)	18 (50%)

Примечание: достоверность различий между группами $p > 0,05$

Материал и методы

В исследование включены 112 больных ИБС, мужчин в возрасте 40-60 лет (средний возраст $55,3 \pm 0,82$), из них 54 со стенокардией I–II функциональных классов (ФК) и 58 — со стенокардией III-IV ФК согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов. Для верификации диагноза ИБС и изучения толерантности к физической нагрузке (ТФН) проведена велоэргометрия (ВЭМ) с оценкой мощности пороговой нагрузки и объема выполненной работы [2]. Больные с заболеваниями печени, почек, легких, крови, эндокринной патологией, застойной сердечной недостаточностью (СН) и артериальной гипертензией (АГ) III степени в исследование не включались.

В течение 3 месяцев до исследования больные не пользовались гиполипидемическими препаратами и за 1 месяц до их назначения находились на гиполипидемической диете. В течение 1 месяца до начала приема препаратов больные получали плацебо. Затем больные были рандомизированы случайным методом на 3 группы, которые были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести стенокардии, факторам риска (ФР) ИБС, по частоте назначения антиагрегантов и антиангинальных препаратов (таблица 1). Пробукол в дозе 250 мг 2 раза в сутки принимали 39, ципрофибрат в дозе 100 мг 1 раз в сутки — 37 больных, комбинированная терапия пробуколом и ципрофибратом в тех же дозах была использована у 36 больных ИБС. Длительность лечения гиполипидемическими препаратами составила 3 месяца. В базисную терапию вошли антиагреганты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция и нитраты. Терапия антиагрегантами и антиангинальными препаратами не менялась в течение всего периода лечения. Оценивали переносимость и побочные эффекты препаратов, критериями которых служили клиническое состояние больного и динамика печеночных ферментов.

Для характеристики системы ПОЛ и антиоксидантной защиты анализировали концентрацию первичных и вторичных его продуктов в эритроцитах, исследовали активность глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, с помощью методов описанных ранее [6,7]. Концентрации ОХС, ТГ и ХС ЛВП определяли энзиматическим методом, уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Friedwald W. Для оценки реологических свойств крови изучали индуцированную агрегацию эритроцитов и тромбоцитов [10],

содержание фибриногена и антитромбина III [11].

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием компьютерных программ Excel 7. Количественные переменные представлены в виде среднего (Mean) $\pm$ стандартное отклонение. Для сравнения качественных переменных использовали модель дисперсионного анализа, критерий Ньюмана-Кейлса. Для сравнения качественных данных применялся критерий χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Исходно показатели липидов, ПОЛ и антиоксидантных ферментов, реологических свойств крови были сопоставимы и достоверно не различались в группах больных ИБС независимо от вида гиполипидемической терапии ($p > 0,05$) (таблицы 2,3,4).

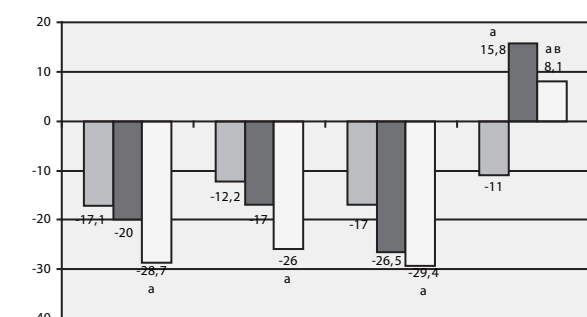
Длительный прием пробукола способствовал достоверному снижению уровня ОХС на 17,1%, ХС ЛНП на 12,2% и ТГ на 17%; выявлена тенденция к уменьшению концентрации ХС ЛВП — 11,4% ($p > 0,05$); у больных ИБС (рисунок 1). Содержание первичных продуктов ПОЛ при лечении пробуколом снизилось в 1,8 раза, а концентрация вторичных продуктов уменьшилась в 2 раза ($p < 0,05$) (таблица 2). При использовании пробукола на фоне ингибирования ПОЛ существенно повысилась активность глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы. Агрегация эритроцитов и тромбоцитов под влиянием пробукола достоверно снизилась, однако препарат не действовал на параметры плазменно-коагуляционного гемостаза у больных ИБС. Таким образом, длительный прием пробукола существенно снижает уровни первичных и вторичных продуктов ПОЛ в эритроцитах, активирует ферментные звенья антиоксидантной системы и способствует коррекции

Таблица 2

Влияние пробукола на показатели ПОЛ, активность антиоксидантных ферментов и реологические свойства крови у больных ИБС ($M \pm m$)

Показатели крови	Исходно (n=39)	Плацебо (n=39)	Пробукол (n=39)
Первичные продукты ПОЛ, АД 232/мл эритроцитов	$5,1 \pm 0,67$	$5,0 \pm 0,72$	$2,7 \pm 0,55^a$
Вторичные продукты ПОЛ, ед.флуор/мл эритроцитов	$10,8 \pm 1,73$	$10,4 \pm 1,28$	$5,3 \pm 1,35^a$
Глутатионпероксидаза, ед.акт./мл	$2,9 \pm 0,09$	$3,0 \pm 0,10$	$3,8 \pm 0,11^a$
Супероксиддисмутаза, ед.акт./мл	$213 \pm 8,11$	$214 \pm 9,60$	$238 \pm 8,51^a$
Индукцированная агрегация эритроцитов, ед.опт.пл.	$2,3 \pm 0,11$	$2,25 \pm 0,15$	$1,6 \pm 0,12^a$
Индукцированная агрегация тромбоцитов, %	$38,8 \pm 1,80$	$37,5 \pm 2,41$	$27,3 \pm 2,70^a$
Фибриноген, г/л	$4,2 \pm 0,48$	$4,1 \pm 0,56$	$3,9 \pm 0,41$
Антитромбин III	$70,4 \pm 3,40$	$71,2 \pm 2,91$	$73,3 \pm 3,72$

Примечание: а — достоверность различий с исходными данными при $p < 0,05$.



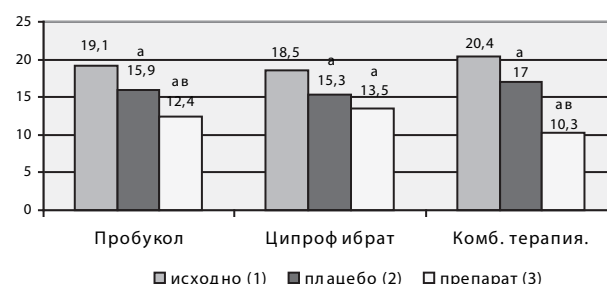
■ Пробукол (1) ■ Ципрофибрат (2) □ Комбинированная терапия (3)
Примечание: а — достоверность различий между 1 и 2; 1 и 3; в — 2 и 3; $p < 0,05$.

Рис. 1 Влияние пробукола и ципрофибрат в моно- и комбинированной терапии на уровень липидов у больных ИБС.

реологических нарушений у больных ИБС.

На фоне антиангинальной терапии при использовании как пробукола, так и плацебо у больных ИБС отмечено достоверное урежение приступов стенокардии за неделю, однако эти изменения были более значимыми у больных, получавших пробукол (рисунок 2). Применение препарата одновременно способствовало повышению мощности пороговой нагрузки по результатам ВЭМ — $316,7 \pm 23,17$ vs $376,9 \pm 19,95$ кгм/мин ($p < 0,05$).

При длительном приеме ципрофибрат достоверно снизился уровень ОХС на 20%, ХС ЛНП на 17%, ТГ на 26,5% и повысилась концентрация ХС ЛВП на 15,8% по сравнению с исходными данными (рисунок 1). Применение ципрофибрат способствовало уменьшению на 18,4% содержания первичных продуктов ПОЛ ($p < 0,05$), однако уровни вторичных его продуктов и активности антиоксидантных ферментов



Примечание: а — достоверность различий между 1 и 2; 1 и 3; в — 2 и 3; $p < 0,05$.

Рис. 2 Влияние пробукола и ципрофибрат в моно- и комбинированной терапии на частоту приступов стенокардии у больных ИБС.

значимо не изменились (таблица 3).

Длительный прием ципрофибрат способствовал достоверному снижению фибриногена на 28% ($p < 0,01$) и повышению активности естественного антикоагулянта плазмы — антитромбина III на 14% ($p < 0,05$), но не оказывал влияния на функциональные свойства эритроцитов и тромбоцитов.

Таким образом, ципрофибрат при длительной терапии ИБС не только обладает гиполипидемическим и антиоксидантным эффектами, но и способствует уменьшению состояния гиперкоагуляции, снижая уровень фибриногена и изменяя показатели антитромбина III.

Использование на фоне антиангинальной терапии ципрофибрат способствовало достоверному снижению частоты ангинозных приступов, однако его клинические эффекты были сопоставимы с действием плацебо (рисунок 2). Назначение ципрофибрат

Таблица 3

Влияние ципрофибрат на показатели ПОЛ и антиоксидантных ферментов, плазменно-коагуляционного гемостаза у больных ИБС ($M \pm m$).

Показатели крови	Исходно (n=37)	Плацебо (n=37)	Ципрофибрат (n=37)
Первичные продукты ПОЛ, Δ Д 232/мл эритроцитов	$4,9 \pm 0,32$	$4,8 \pm 0,41$	$4,0 \pm 0,27^a$
Вторичные продукты ПОЛ, ед. флуор./мл эритроцитов	$10,6 \pm 1,61$	$10,1 \pm 1,35$	$9,0 \pm 1,38$
Глутатионпероксидаза, ед. акт/ мл	$3,0 \pm 0,12$	$3,1 \pm 0,09$	$3,3 \pm 0,15$
Супероксиддисмутаза, ед. акт/мл	$212 \pm 8,50$	$213 \pm 9,21$	$215 \pm 8,11$
Фибриноген, г/л	$4,3 \pm 0,39$	$4,2 \pm 0,45$	$3,1 \pm 0,38^a$
Антитромбин III, %	$71,2 \pm 2,91$	$70,6 \pm 3,11$	$81,0 \pm 2,80^a$
Индукцированная агрегация эритроцитов, ед. опт. пл.	$2,4 \pm 0,17$	$2,35 \pm 0,15$	$2,25 \pm 0,19$
Индукцированная агрегация тромбоцитов, %	$38,2 \pm 1,91$	$37,8 \pm 2,50$	$36,4 \pm 2,91$

Примечание: а — достоверность различий с исходными данными при $p < 0,05$.

Таблица 4

Влияние комбинированной терапии пробуколом и ципрофибратом на уровень продуктов ПОЛ, активность антиоксидантных ферментов и реологические свойства крови у больных ИБС ($M \pm m$).

Показатели крови	Исходно (n=36)	Плацебо (n=36)	Комбинированная терапия (n=36)
Первичные продукты ПОЛ, Д Д 232/мл эритроцитов	5,0±0,54	4,8±0,63	2,1±0,65 ^a
Вторичные продукты ПОЛ, ед .флуор./мл эритроцитов	11,0±1,62	10,5±1,54	5,0±1,49 ^a
Глутатионпероксидаза, ед. акт./мл	2,8±0,08	2,9±0,12	3,9±0,13 ^a
Супероксиддисмутаза, ед. акт./мл	212±9,21	215±10,40	244±9,81 ^a
Индукцированная агрегация эритроцитов, ед. опт. пл.	2,5±0,15	2,4±0,24	1,5±0,29 ^a
Индукцированная агрегация тромбоцитов, %	39,5±2,01	38,4±2,70	25,2±3,12 ^a
Фибриноген, г/л	4,4±0,41	4,2±0,47	3,0±0,39 ^a
Антитромбин III, %	70,8±3,21	71,9±3,92	82,1±3,25 ^a

Примечание: а — достоверность различий с исходными данными при $p < 0,05$.

(315,3±25,14 vs 345,4±21,72 кгм/мин) также как и плацебо (325,3±28,05 vs 339,2±27,33 кгм/мин) не оказывало существенного эффекта на параметры мощности пороговой нагрузки по данным ВЭМ у больных ИБС ($p > 0,05$).

При комбинированной терапии достигнуто существенное снижение содержания ОХС на 29%, ХС ЛНП на 26% и ТГ на 29%, повышение ХС ЛВП на 8,1% (рисунок 1). Комбинированная терапия обеспечивала выраженные антиоксидантные эффекты, реализующиеся в максимальном подавлении интенсивности ПОЛ с уменьшением уровня первичных и вторичных продуктов ПОЛ в эритроцитах больных ИБС (таблица 4). Сочетанное лечение пробуколом и ципрофибратом способствовало существенному повышению активности глутатионпероксидазы на 39% и супероксиддисмутазы на 15% по сравнению с исходными данными. При длительном лечении пробуколом в комбинации с ципрофибратом достигнуто значимое снижение степени индуцированной агрегации эритроцитов на 40% и тромбоцитов на 36%, снижение уровня фибриногена на 32% и повышение антитромбина III на 16% по сравнению с исходными данными.

Следует отметить, что применение комбинированной терапии на фоне антиангинальных средств способствовало достоверному уменьшению частоты приступов стенокардии у больных ИБС по сравнению с исходными в 1,9 раза и при плацебо (39,4%) (рисунок 2). На фоне комбинированной терапии увеличилась ТФН: выросли мощность пороговой нагрузки — 389,7±18,56 vs 320,2±25,22 кгм/мин ($p < 0,05$), и объем выполненной работы —

1752,5±113,11 vs 1421,6±117,5 кгм/мин ($p < 0,05$).

Переносимость препаратов при комбинированном лечении была хорошей. У 2 больных имели место умеренные боли в эпигастриальной области, у 1 — головокружение. Эти симптомы прошли самостоятельно без прекращения лечения. Комбинированная терапия пробуколом и ципрофибратом значимо не повышала активность печеночных ферментов: аспаратаминотрансферазы — 7,8±1,22 vs 8,2±0,93 ед/л ($p > 0,05$), аланинаминотрансферазы — 8,4±1,14 vs 8,9±1,22 ед/л ($p > 0,05$) и не требовала отмены препаратов.

Обсуждение и заключение

Результаты исследования свидетельствуют, что пробукол при длительном приеме обладает умеренным гиполипидемическим действием, выраженными антиоксидантными и дезагрегационными эффектами. В то же время необходимо отметить негативные стороны препарата: пробукол, уменьшая концентрации атерогенных липидов, снижал содержание ХС ЛВП, не оказывал влияния на состояние плазменно-коагуляционного гемостаза у больных ИБС.

Антиоксидантные свойства препарата, очевидно, обусловлены его способностью встраиваться в окисленные ЛНП, ингибируя их окислительную модификацию [15]. Также они могут реализоваться опосредованно через активацию антиоксидантных ферментов [7]. В основе снижения ХС ЛВП, вероятно, также лежит антиоксидантное действие препарата: пробукол принимает на себя функции перехватчика липидных радикалов, освобождая от этого другие антиоксиданты, такие как ХС ЛВП.

Ципрофибрат существенно снижал уровень атерогенных и повышал концентрацию антиатерогенных липидов, оказывал благоприятное воздействие на показатели фибринолиза и антикоагулянтной системы. Одновременно препарат обладал умеренной антиоксидантной активностью, не влияя на антиоксидантные ферменты и не изменяя агрегацию эритроцитов и тромбоцитов у больных ИБС.

Комбинированная терапия пробуколом и ципрофибратом потенцирует гиполипидемические эффекты препаратов и существенно снижает присутствие атерогенных липидов, способствует повышению концентрации ХС ЛВП, таким образом нивелируя негативные свойства пробукола. Комбинированная терапия достаточно эффективна и по гиполипидемической значимости приближается к действию статинов. Другим преимуществом комбинированной терапии являются ее выраженные антиоксидантные эффекты с торможением интенсивности процессов ПОЛ и активацией ферментных систем антиоксидантной защиты. Установлено ее позитивное влияние на гемостазиологические эффекты. Продолжительная комбиниро-

ванная терапия существенно меняет функциональную активность клеток крови, ингибируя их агрегацию, и таким образом предупреждает возникновение эритроцитарных и тромбоцитарных агрегатов, уменьшает гиперкоагуляцию крови и может предотвращать тромбообразование у больных ИБС. Представляет интерес и то, что на фоне антиангинальной терапии моно- и комбинированное лечение пробуколом и ципрофибратом у больных ИБС благоприятно влияет на клинические проявления стенокардии. Возможно, кардиопротективное действие пробукола и ципрофибрата обусловлено их гиполипидемическими, антиоксидантными и гемореологическими свойствами, которые реализуются при длительной терапии ИБС. Результаты исследования служат обоснованием для возможности использования пробукола и ципрофибрата в комплексной терапии ИБС в качестве препаратов, оказывающих не только гиполипидемическое действие, но и существенно влияющих на процессы ПОЛ, реологические свойства крови и течение стенокардии.

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Значение сердечно-сосудистых и неинфекционных заболеваний для здоровья населения России. Профил заб укреп здор 2002; 2: 3-7.
2. Аронов Д.М. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — интерполяция на Россию. Сердце 2002; 3(3): 109-12.
3. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. Москва 2003; 243 с.
4. Hearse DJ. Metabolic Approaches to Ischaemic Heart Disease and Management. Science Press 1998; 1-72.
5. Перова Н.В. Место диагностики атерогенных дислипидотемий в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Сердце 2002; 3(3): 126-7.
6. Закирова А.Н. Корреляционные связи перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и микрореологических нарушений в развитии ишемической болезни сердца. Тер архив 1996; 9: 37-40.
7. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы в норме и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Москва 2000; 66с.
8. Ambrosio G, Tritto J. How important is oxidative stress in ischemia, reperfusion and heart failure? Dial Cardiovasc Med 1998; 3: 25-31.
9. Ferrari R, Agnoletti L, Comini L, et al. Oxidative stress during myocardial ischemia. Cardiovasc res 1998; 3(28): 295-302.
10. Люсов В.А., Нечипоренко С.Е. Современные тенденции в антитромбоцитарной терапии. РКЖ 1999; 4: 5-11.
11. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Москва «Спорт и культура» 1999; 464 с.
12. Сусеков А.В., Кухарчук В.В. Дериваты фиброевой кислоты. Кардиология 2001; 7: 60-6.
13. Charman MJ, Bruckert E. The atherogenic role of triglycerides and small? Dense low density Lipoproteins: unpaict of ciprofibrate. Ther Atheroscler 1996; 124: 921-8.
14. Лупанов В.П. Влияние антиоксиданта пробукола на частоту стенозов после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики. РКЖ 1998; 3: 47-55.
15. Lee YJ, Daida H, Vokoi H. Effectiveness of probucol in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. J Heart S 1996; 37: 327-32.
16. Нуралиев Э.Ю., Лупанов В.П., Творогова и др. Сравнительная оценка моно- и комбинированной терапии пробуколом и гемфибрилом у больных ишемической болезнью сердца с гиперлипидотемией. Кардиология 1997; 9: 10-4.

Поступила 30/09-2003

Влияние различных клинических факторов на отдаленные результаты хирургической коррекции пороков сердца путем протезирования клапанов

А.И. Мурзабекова, В.А. Орлов

Российская медицинская академия последипломного образования. Москва, Россия

Various clinical factors' influence on long-term results of valve prosthetic surgery in heart valve disease.

L.I. Murzabekova, V.A. Orlov

Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Moscow, Russia.

Цель. Оценить факторы, влияющие на результаты хирургической коррекции пороков сердца путем протезирования клапанов в отдаленные сроки после операции

Материалы и методы. Обследованы 310 больных: женщин 168 (54%), мужчин 142 (46%), оперированных по поводу пороков сердца. Средний возраст — $54,2 \pm 1,6$ лет. Наиболее частой причиной поражения сердца являлся ревматизм — 248 (80%), реже инфекционный эндокардит — 49 (16%), первичная дегенерация — 13 (14%). Состояние больных оценивалось по функциональному классу сердечной недостаточности согласно классификации NYHA и по методу The Duke Activity Status Index; качество жизни (КЖ) с помощью общих методик: для оценки КЖ — Medical Outcomes Study, 36-Item Short Health Survey, Ноттингемского профиля здоровья, и болезнь-специфических — Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. Для установления силы связи между параметрами из индивидуальной карты больного использовали линейный корреляционный метод с вычислением корреляций по Пирсону.

Результаты. Преобладали пациенты, перенесшие протезирование митрального клапана с помощью механического протеза. Число повторных операций, возникновение таких осложнений, как тромбоэмболия, инфекционный протезный эндокардит, паравальвулярные фистулы при имплантации механических протезов было выше, по сравнению с биологическим протезированием. Инфекционный протезный эндокардит, имплантируемые механические клапаны, тромбозы левого предсердия, развившиеся в послеоперационном периоде, нарушения ритма сердца по типу мерцательной аритмии относятся к факторам, способствующим развитию неблагоприятных осложнений у больных после протезирования клапанов в отдаленные сроки после операции. Обнаружена устойчивая связь негативного характера вышеуказанных факторов на субъективные ощущения пациентов.

Заключение. Применение корреляционного анализа может быть положено в основу методики оценки отдаленных результатов протезирования клапанов сердца.

Ключевые слова: протезирование клапанов сердца, клинические факторы, корреляционный анализ, качество жизни.

Aim. To assess factors influencing the long-term results of valve prosthetic surgery in heart valve disease.

Material and methods. In total, 310 patients with heart valve surgery in anamnesis were examined: 168 females (54%), 142 males (46%); mean age 54.2 ± 1.6 years. The most frequent cause of heart valve pathology was rheumatism ($n=248$; 80%); infectious endocarditis ($n=49$; 16%) and primary valvular degeneration ($n=13$; 14%) were less common. Patients' status was assessed by NYHA classification and the Duke Activity Status Index; their quality of life (QoL) — by general methods (Medical Outcomes Study, 36-Item Short Health Survey, Nottingham Health Profile) and disease-specific instruments (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire). To assess the association between individual parameters, Pearson linear correlation analysis was used.

Results. Most participants underwent mitral valve prosthetic surgery, with mechanical prosthesis implantation. Comparing to biological prosthesis implantation, the rates of re-operation, thromboembolia, prosthetic infectious endocarditis, paravalvular fistules were higher. The factors associated with long-term adverse outcomes were: prosthetic infectious endocarditis, mechanic prosthesis implantation, and left atrium thrombosis in post-surgery period.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 105-02-14, 152-21-16

Moreover, these factors negatively affected subjective QoL parameters.

Conclusion. Correlation analysis can be used for assessing long-term results of heart valve prosthetic surgery.

Key words: Heart valve prosthetic surgery, clinical factors, correlation analysis, quality of life.

Протезирование клапанов сердца — эффективный метод коррекции пороков сердца, который позволяет устранить субстрат патологических изменений, улучшить внутрисердечную гемодинамику и качество жизни (КЖ) больных. Несмотря на улучшение непосредственных результатов операции, отдаленная эффективность хирургической коррекции пороков сердца часто не удовлетворяет врачей и больных [1].

В настоящее время результаты оперативного, как и любого другого вида лечения, оцениваются по заболеваемости, летальности, длительности лечения, трудоспособности, некоторым количественным характеристикам действия фармпрепаратов, биохимическим и другим лабораторным тестам, нагрузочным пробам и по тому, как человек прожил «дарованные ему хирургом годы».

Целый ряд исследователей отмечают, что психическая сфера у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) страдает настолько, что значительно влияет на их КЖ, и нередко требует к себе гораздо большего внимания, чем их соматическое состояние [6-8].

Цель исследования — оценка факторов, влияющих на результаты кардиохирургического лечения пациентов в отдаленные сроки после операции по результатам одномоментного обследования.

Материал и методы

Обследованы 310 больных, поступивших в кардиоревматологическое отделение ЦКБ МПС РФ, для послеоперационной реабилитации в период 2002-2004 гг. Исследование имело характер одномоментного, обсервационного. Общая клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Пациенты опрашивались на предмет жалоб, анамнеза заболевания; выполнялось стандартное физикальное обследование. Функциональное состояние больных оценивалось по функциональному классу (ФК) сердечной недостаточности (СН) согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) и по методике The Duke Activity Status Index, основанной на субъективном мнении пациента о своей повседневной физической активности [2]. В целом преобладали пациенты со II ФК СН; у большей части больных регистрировались нарушения ритма по типу МА (таблица 2).

Для объективной оценки толерантности к ФН использовали 6-минутный (коридорный) тест.

Больные были в возрасте от 26 до 78 лет, средний

возраст — 54,2. Средний срок после оперативной коррекции составил $4,6 \pm 0,8$ года. По половому составу в основном преобладали женщины — 54% случаев ($n=168$).

Таблица 1

Основные клинические характеристики больных

Показатель	Значение
Общее количество больных	310
Возраст, годы*	$54,2 \pm 1,6$
Половой состав, число больных (%)	
мужчины	142 (46%)
женщины	168 (54%)
Инвалиды 1-2 группы, число больных (%)	268 (86%)
Этиология порока, число больных (%)	
эндокардит	49 (16%)
ревматизм	248 (80%)
первичная дегенерация	13 (4%)
Срок после операции, годы*	$4,7 \pm 0,75$
Типы протезов, число больных (%)	
биопротезы	80 (26%)
механические	214 (69%)
Виды хирургического вмешательства	
ПМК пластика ТК	123 (40%)
ПМК	67 (22%)
ПАК + ПМК	65 (21%)
ПМК + ПАК + ПТК	55 (18%)
репротезирование	22 (14%)
ФК NYHA I	18 (6%)
ФК NYHA II	144 (46%)
ФК NYHA III	124 (40%)
ФК NYHA IV	24 (8%)
НК 1	2 (0,6%)
НК 2	6 (2%)
НК 2А	114 (37%)
НК 2Б	186 (60%)
НК 3	2 (0,6%)
Ритм сердца:	
устойчивый синусовый ритм	74 (24%)
стойкая мерцательная аритмия	218 (70%)
ритм индуцированный ЭКС	18 (6%)

Примечания: * — среднее значение $\pm$ стандартное отклонение; НК — недостаточность кровообращения; ПМК — протезирование митрального клапана; ТК — трикуспидальный клапан; ПАК — протезирование аортального клапана; ПТК — протезирование трикуспидального клапана, ЭКС — электрокардиостимулятор.

Наиболее частой причиной поражения сердечных клапанов служил ревматизм — 80% (n=248), реже причиной формирования пороков сердца был инфекционный эндокардит — 16% (n=49). Случаи многоклапанных пороков другой этиологии имели место намного реже, первичная дегенерация — 4% (n=13). Протезирование клапанов сердца больным производилось следующими типами протезов: одностворчатыми дисковыми протезами, полусферическими — ЭМИКС, ЛИКС, двустворчатыми протезами — МЕДИНЖ, КАРБОМЕДИКС; биологическими протезами — БИОНИКС, БАКС, КЕМКОР, НЕОКОР.

КЖ оценивали в соответствии с принятыми рекомендациями [3] с помощью общих методик — Medical Outcomes Study 36-Item Short Health Survey (SF-36), НПЗ — Ноттингемский профиль здоровья (Nottingham Health Profile) [4], и болезнь-специфических — Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [5]. Выбор методов основывался на том, что данные методики используются чаще и лучше валидизированы среди применяемых в настоящее время для оценки КЖ больных с хронической СН (ХСН).

При статистической обработке исходных данных устанавливалась сила связи между параметрами из индивидуальной карты больного в целом по выборке. Использовался так называемый линейный корреляционный анализ с вычислением корреляции по Пирсону. Величина значимости корреляции установлена на уровне $p=0,05$, что соответствует 95% доверительному интервалу (ДИ).

Результаты

Была разработана карта, содержащая параметры, характеризующие гемодинамику, протез-зависимые осложнения, а также дающие субъективную оценку физического, психического и социального благополучия пациента на основе данных, полученных из историй болезни и методом интервьюирования, где пациент выступал в качестве респондента. Принята бинарная система кодирования позиций карты (1 — есть признак, 0 — отсутствие признака).

Статистика неудовлетворительных отдаленных результатов последствий протезирования клапанов сердца, приведена в таблице 3.

Обсуждение

В соответствии с результатами, полученными в ходе исследования, целесообразно рассмотреть 3 группы факторов, влияющих на исходы протезирования клапанов сердца у больных ревматическими пороками сердца:

- факторы, обусловленные гемодинамическими и протез-зависимыми осложнениями;
- факторы, связанные с позицией и количеством протезированных клапанов сердца;
- факторы социально-психологические, физические и эмоциональные факторы, влияющие на жизнеспособность больных.

Таблица 2

Факторы, использованные для выявления силы связи объективной функциональной оценки состояния пациентов с их субъективной оценкой физического, психического и социального благополучия в отдаленные сроки после оперативных вмешательств

Клинические факторы	Количество пациентов (n, %)
Возраст > 60 лет	92 (30%)
Ревматизм	248 (80%)
Инфекционный эндокардит	25 (8%)
ОНМК	41 (13%)
Мерцательная аритмия	218 (70%)
Тромб в ЛП	54 (17%)
ЛГ < 26 мм рт.ст.	56 (18%)
АКШ	10 (3%)
СД 1-2 типа	32 (10%)
ИБС	49 (16%)
Женщины больные ИБС	30 (10%)
АГ > 140/90 мм рт.ст.	50 (16%)
Механические протезы	214 (69%)
Одноклапанные протезы	185 (60%)
Двухклапанные протезы	66 (21%)
Трехклапанные протезы	54 (18%)

Примечания: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ЛП — левое предсердие; ЛГ — легочная гипертензия; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия.

Факторы, обусловленные гемодинамическими и протез-зависимыми осложнениями. В таблице 4 представлено распределение случаев с ФВ ЛЖ <40%, которая имела место у 50 (16%) больных в зависимости от видов хирургических вмешательств.

Значения относительных частот случаев с ФВ ЛЖ <40% показывают, что наиболее вероятно развитие СН в отдаленные сроки после хирургической коррекции пороков сердца у пациентов, перенесших ПМК. Это согласуется с данными ряда исследователей.

Полученные в настоящем исследовании закономерности развития осложнений протезирования клапанов сердца вследствие вторичного инфекционного эндокардита, мерцательной аритмии, наличия механических клапанов и тромбоземболии, согласуются с данными, опубликованными рядом исследователей [9,10].

В обследованной популяции обнаружены тромбозы ЛП у 17% больных (после операции).

Вторым по частоте тяжелым осложнением у больных с искусственными клапанами сердца являлся протезный эндокардит — 8% (n=25).

МА в последние годы стала объектом интенсивных исследований [11].

Нарушения ритма сердца по типу МА составили 70%. Поскольку МА — один из факторов риска (ФР) ОНМК, то ее можно интерпретировать как фактор неблагоприятного исхода операции по коррекции многоклапанных пороков сердца и неадекватной антикоагулянтной терапии. Среди обследованных больных ОНМК после операции развилось в 13% случаев.

В исследовании преобладали пациенты, перенесшие ПМК — 76% случаев, с помощью механического протеза. Результаты подтверждают мнение о том, что митральная позиция наиболее подвержена развитию протез-зависимых осложнений (таблица 5).

Вероятность возникновения таких специфических осложнений, как тромбоэмболии, инфекционный протезный эндокардит, паравальвулярные фистулы, а также число повторных операций при имплантации механических протезов выше, по сравнению с биологическими протезами.

Тромбоэмболические осложнения имели место в 12% случаев, инфекционный протезный эндокардит — в 13%, паравальвулярные фистулы — в 2% случаев.

Таблица 3

Неудовлетворительные отдаленные результаты хирургического вмешательства (n,%)

Показатели	Количество пациентов (n,%)
ФК NYHA III+IV	148 (48%)
НК 2Б+3	188 (61%)
ФВ ЛЖ <40%	50 (16%)
6-минутный тест < 320 м	104 (34%)

Примечания: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка

Таблица 4

Отдаленные неудовлетворительные результаты систолической функции ЛЖ в зависимости от видов хирургических вмешательств

Показатель	Общее количество больных (n, %)	Количество больных с ФВ ЛЖ<40% (n, %)	Относительная частота случаев
ПМК и пластика ТК	130(43%)	23(7,4)	0,18
ПМК	86(28)	18(5,8)	0,21
ПАК и ПМК	34(11%)	3(0,9)	0,09
ПАК	6(2%)	1(0,3)	0,17
ПМК+ПАК+ПТК	54(18%)	5(1,6)	0,09

Таблица 5

Специфические осложнения ПМК в зависимости от типа искусственных клапанов сердца (биологические, механические)

Клинические факторы	Мех. клапаны в МП	Био.клапаны в МП	Относительная частота случаев	
			Больные с мех. протезами	Больные с био. протезами
Общее количество больных	236 (76%)	74 (24%)		
Тромбоэмболии	37 (12%)	4 (1%)	0,16	0,05
Инфекционный эндокардит	41 (13%)	7 (2%)	0,17	0,09
Паравальвулярные фистулы	5 (2%)	1 (0,3%)	0,02	0,01

Примечание: МП — митральная позиция.

Таблица 6

Влияние числа протезов на возможность возникновения специфических протез-зависимых осложнений

	1-клап.	2-клап.	Многоклап	Относительная частота случаев		
Число больных (n,%)	185 (60%)	66 (21%)	54 (18%)	1-клап.	2-клап.	3-клап
Инфекц. эндокардит	21 (7%)	13 (4%)	14 (5%)	0,11	0,20	0,26
Тромбоэмбол. по типу ОНМК	23 (7%)	8 (3%)	10 (3%)	0,12	0,12	0,19
Паравальв. фистулы	4 (1%)	0 (0%)	2 (1%)	0,02	0	0,04

Факторы, связанные с позицией и количеством протезированных клапанов сердца. В рамках данного исследования проведен анализ относительной частоты возникновения возможных осложнений в зависимости от количества имплантированных искусственных клапанов сердца. Обобщенные данные представлены в таблице 6.

Результаты исследования согласуются с данными, полученными в 1992-1994 гг. другими. Действительно, частота развития инфекционного эндокардита у лиц с трехклапанным протезированием в 2 раза выше, чем у больных с одноклапанным; частота возникновения тромбоэмболии по типу ОНМК в 1,6 раза выше у больных, перенесших трехклапанное протезирование по сравнению с одноклапанным; частота появления паравальвулярных фистул в 2 раза больше соответственно.

В литературе существуют сообщения о низком уровне КЖ, отражающем социально-профессиональные характеристики, психологические особенности личности, тяжесть общего состояния, степень трудовой адаптации у больных с ревматическими многоклапанными пороками сердца [12-14].

Неблагоприятные показатели КЖ по субъективной оценке у женщин, полученные в исследовании, по отдельным шкалам методик SF-36, НПЗ, MLHFQ, Kansas City, совпадают с результатами многофакторного анализа, при котором было показано, что КЖ после операции достоверно хуже у лиц, страдающих тяжелыми хроническими заболеваниями — СД и ИБС.

Согласно результатам настоящего исследования, проблемы адаптации у женщин в послеоперационном периоде, влияющие на КЖ, вызваны психологическими факторами. К их числу следует отнести сужение сферы самореализации из-за потери работы — шкала социальная изоляция по методике НПЗ, осознание внешней непривлекательности из-за шрама на груди — шкала КЖ по методике Kansas City.

Факторы, влияющие на жизнеспособность больных, обусловленные социально-психологическими, эмоциональными установками. В

исследовании при оценке КЖ опрос больных по методу SF-36 выявил значимую связь между МА и следующим рядом шкал: ролевые ограничения, восприятие общего состояния здоровья, энергичность, жизнеспособность, ролевые ограничения из-за эмоциональных проблем.

Установленная закономерность достаточно устойчивая и требует особого внимания со стороны лечащего врача, т. к. контроль сердечного ритма и профилактика тромбоэмболических осложнений существенно улучшает объективные показатели послеоперационных результатов коррекции пороков сердца путем протезирования клапанов, вносят вклад в КЖ пациента — адаптацию его в семейную жизнь и, возможно, в адекватную трудовую деятельность.

Выводы

- Корреляционный анализ может быть использован для обсуждения отдаленных результатов протезирования клапанов сердца в практической деятельности при сравнительной оценке реабилитационных мероприятий.
- Инфекционный протезный эндокардит, имплантируемые механические клапаны, тромбозы ЛП, развившиеся в послеоперационном периоде, нарушения ритма сердца по типу МА относятся к факторам, способствующим развитию неблагоприятных осложнений у больных после протезирования клапанов сердца в отдаленные сроки после операции. Существует устойчивое влияние негативного характера вышеназванных факторов на субъективные ощущения пациентов.
- Для оценки КЖ больных в отдаленные сроки после хирургической коррекции многоклапанных пороков сердца целесообразно использовать многошкальные методики: SF-36, НПЗ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, обладающие большей валидностью по сравнению с другими, вычисляющими некий интегральный показатель.

Литература

1. Gams E, Hagl S, Schad H, et al. Significance of the subvalvular apparatus for left-ventricular dimensions and systolic function: experimental replacement of the mitral valve Thorac Cardiovasc Surg 1991; 39: 5-12.
2. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, et al. A Brief Self-Administered Questionnaire to Determine Functional Capacity (The Duke Activity Status Index) Am J Cardiol 1989; 64: 651-4.
3. Liang M, Shadick N. Feasibility and Utility of Adding Disease-Specific Outcome Measures to a Database to Improve Disease Management. Ann Intern Med 1997; 127: 739-42.
4. Thompson DR, Meadows KA, Lewin RJP. Measuring quality of life in patients with coronary heart disease. Eur Heart J 1998; 19: 693-5.
5. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. JACC 2000; 35(5): 1245-55.
6. Либис Р.А., Коц Я.И., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Качество жизни как критерии успешной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью. РМЖ 2000; 2: 3-8.
7. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, et al. The Kansas City cardiomyopathy questionnaire, a new quality of life measure for heart failure is reliable and responsive to clinical change [abstr]. JACC 1999; 33(2 Suppl A): 247A.
8. Reddy P, Dunn AB. The Effect of Beta-Blockers on Health-Related Quality of Life in Patients with Heart Failure. Pharmacotherapy 2000; 20(6): 679-89.
9. Le Tourneau T, de Groote P, Millaire A, et al. Persistent elevation of atrial natriuretic peptide level six months after correction of mitral regurgitation. J Heart Fail 1996; 13: 51-6.
10. Марцинкявичус А.М., Палющинская Н.А., Латвенене Л.И. и др. Причины снижения стабильности хороших результатов выживаемости и частота осложнений у больных с многоклапанным протезированием сердца. Кардиология 1988; 28(9): 17-21.
11. Cobbe SM. Incidence and risks associated with atrial fibrillation. PACE 1994; 17: 1005-10.
12. Амосов Н.М., Бендет Я.А., Кнышов Г.В. и др. Отдаленные исходы и вопросы реабилитации больных после протезирования клапанов сердца при ревматических пороках. Всп. ревмат. 1982; 2: 9-14.
13. Петрунина Л.В. Физическая реабилитация больных после протезирования митрального или аортального клапана. Кардиология 2000; 20(6): 51-3.
14. Кулешова Р.Г., Шукин В.С., Илюхина Л.Б. и др. Принципы ведения больных, прооперированных по поводу приобретенных пороков сердца. Новосибирск 1991; 32-4.

Поступила 18/05-2004

Динамика липидного спектра и циркадных ритмов артериального давления у больных с ожирением и артериальной гипертензией при лечении орлистатом и его комбинацией с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента

А.Г. Автандилов, А.С. Аметов, А.К. Аушева, А.К. Болотцева

Российская медицинская академия последипломного образования. Москва, Россия

Dynamics of lipid profile and circadian pressure rhythms in patients with obesity and arterial hypertension, treated with orlistat and its combination with ACE inhibitors

A.G. Avtandilov, A.S. Ametov, A.K. Ausheva, A.K. Bolotseva

Russian Medical Academy of Continuous Medical Education, Moscow, Russia

Цель. Оценить влияние орлистата и его комбинации с эналаприлом на основные показатели сердечно-сосудистого риска у лиц молодого возраста с ожирением и артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. Использованы антропометрические показатели, определение липидного спектра, суточное мониторирование артериального давления (СМАД) у 60 пациентов молодого возраста с ожирением, дислипидемией и АГ. 1 группа (n=30) получала орлистат, 2 группа (n=30) принимала орлистат 120 мг 3 раза в день с эналаприлом 10-20 мг/сут.

Результаты. После 3-месячного лечения наблюдалось достоверное снижение веса и индекса массы тела (МТ) в обеих группах. Нормализация показателей липидного спектра плазмы крови также отмечена в обеих группах. Однако во 2 группе имела место более выраженная динамика снижения показателей общего холестерина, триглицеридов и индекса атерогенности. При СМАД отмечено достоверное падение систолического и диастолического АД в дневные и ночные часы у пациентов преимущественно во 2 группе.

Заключение. Лечение орлистатом на фоне гипокалорийной диеты снижает МТ и нормализует величину АД. Вместе с тем, комбинация Ксеникала с эналаприлом сопровождается более интенсивной положительной динамикой липидного спектра плазмы крови, а также достоверным снижением АД.

Ключевые слова: ожирение, липиды, артериальная гипертензия, орлистат.

Aim. To assess effects of orlistat and its combination with enalapril on main cardiovascular risk parameters in young patients with obesity and arterial hypertension.

Material and methods. In 60 young patient with obesity, dyslipidemia and arterial hypertension (AH), anthropometry, lipid profile assessment, 24-blood pressure monitoring (BPM) were performed. Group I (n=30) received orlistat, Group 2 (n=30) received orlistat (120 mg 3 times per day) and enalapril (10-20 mg/d).

Results. After 3 months of therapy, significant decrease in body weight and body mass index (MBI), as well as lipid profile normalization, was observed in both groups. At the same time, in Group 2 total cholesterol, triglycerides and atherogenity index decrease was more pronounced. According to 24-hour BPM results, systolic and diastolic blood pressure (BP) levels significantly declined both in day- and nighttime, especially in Group 2.

Conclusion. Orlistat treatment, combined with low-caloric diet, decreased bdy weight and normalized BP level. At the same time, a combination of orlistat and enalapril was associated with more pronounced beneficial dynamics of plasma lipid profile, and significant BP decline.

Key words: Obesity, lipids, arterial hypertension, orlistat

Ожирение является одной из наиболее важных проблем для сотен миллионов людей и здравоохранения в связи с высокой распространенностью в большинстве стран мира и ранней инвалидизацией этой категории пациентов. Ожирение — одновременно и социальная проблема, т.к. отрицательно сказывается на работоспособности и продолжительности жизни людей [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1998 г, в мире зарегистрировано 250 млн. людей, страдающих ожирением, что составляет около 7% населения земного шара. По данным центров по профилактике и борьбе с заболеваниями в США 1999 г 61% взрослых американцев имеют избыточную массу тела (МТ). Более чем у трети американцев (35%) с избыточной МТ, индекс МТ (ИМТ) = $25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$; более четверти (26%) страдают ожирением (ИМТ ≥ 30).

Актуальность проблемы ожирения заключается еще и в том, что количество лиц с избыточным весом прогрессивно увеличивается. Это увеличение составляет 10% от их прежнего количества за каждые 10 лет [2].

По последним данным в России ожирением страдают 54% населения, в Великобритании — 51%, в Германии — 50% [3]. Согласно докладу комитета по ожирению ВОЗ, «избыточная масса тела и ожирение в настоящее время столь распространены, что влияют на здоровье населения больше, чем традиционные проблемы здравоохранения, в частности, голодание и инфекционные заболевания». С избыточным весом отчетливо связаны многократное повышение риска и частоты развития артериальной гипертензии (АГ) и инсулиннезависимого сахарного диабета (ИНЗСД), атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Следует отметить, что объем талии (ОТ) является клиническим маркером абдоминаль-

ного ожирения (АО) и инсулинорезистентности (ИР). Известно, что именно АО ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Ожирение как заболевание обмена веществ характеризуется хроническим прогрессирующим течением при отсутствии лечения. В настоящее время четко прослеживается причинно-следственная взаимосвязь ожирения с первичной АГ, нарушениями углеводного и липидного обменов [4]. Прибавка веса приводит к увеличению содержания триглицеридов (ТГ) и липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и снижению концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛВП).

Установлено, что при уменьшении МТ замедляется прогрессирование атеросклероза, нормализуется или снижается АД, улучшается контроль СД. Вероятность развития АГ у пациентов с избыточной МТ на 50% выше, чем у лиц с нормальной МТ. Фремингемское исследование показало, что систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД) возрастают с повышением ИМТ = вес [кг]/рост [м]². На каждые лишние 4,5 кг САД повышается на 4,4 мм рт.ст. у мужчин и на 4,2 мм рт.ст. у женщин. Целенаправленное уменьшение веса снижает АД, улучшает действие инсулина и контроль гликемии, оказывает меньшее давление на суставы и улучшает профиль липидограммы. Ожирение не только ухудшает прогноз АГ, оно также снижает эффективность лечения [5].

Все это определяет необходимость назначения своевременной и эффективной терапии у больных АГ и ожирением. Как правило, медикаментозная терапия показана при ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$, при недостаточной эффективности изменения образа жизни на протяжении, минимум, 12 недель, при наличии факторов риска (ФР) — СД, АГ, дислипидемии (ДЛП). Варианты медикаментозной терапии — воз-

Таблица 1

Динамика ИМТ (кг/м²), ОТ и ОБ (см), ОТ/ОБ под влиянием терапии

показатели	1 группа		2 группа	
	исходно	через 3 мес.	исходно	через 3 мес.
МТ	102,2 $\pm$ 2,9	96,1 $\pm$ 2,7*	106,1 $\pm$ 2,6	97 $\pm$ 2,8*
ИМТ	33,8 $\pm$ 0,7	31,5 $\pm$ 0,6*	35,3 $\pm$ 0,6	32,5 $\pm$ 0,7*
ОТ	111,1 $\pm$ 1,4	103,6 $\pm$ 1,3*	114,4 $\pm$ 2,1	105 $\pm$ 2,1*
ОБ	115,4 $\pm$ 1,6	112,6 $\pm$ 1,3*	118,9 $\pm$ 1,9	114,4 $\pm$ 1,8*
ОТ/ОБ	0,98 $\pm$ 0,1	0,93 $\pm$ 0,05 *	0,96 $\pm$ 0,1	0,92 $\pm$ 0,07*

Примечание: * — статистически достоверные изменения

действие на центры голода и насыщения, блокирование всасывания пищевого жира, как источника наибольшего количества калорий, усиление липолиза [6].

Важно, чтобы препарат для лечения ожирения, применяемый в кардиологии, был не только эффективен, но и максимально безопасен в отношении сердечно-сосудистой системы. Таким препаратом является орлистат (Ксеникал®), обладающий высокой селективностью, и действие которого ограничивается желудочно-кишечным трактом. Орлистат ингибирует 30% панкреатических липаз, таким образом препятствуя гидролизу и всасыванию 30% жиров пищи, создавая тем самым дефицит калорий. Орлистат — первый препарат, который снижает всасывание холестерина пищи. В трех крупных, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрировано достоверное снижение веса у пациентов, получающих орлистат, по сравнению с плацебо. Также было выявлено достоверное уменьшение ассоциированных с ожирением ФР — АГ, гипергликемии, гиперхолестеринемии (ГХС); имело место достоверное снижение уровня ХС, ЛНП [4].

В последние годы самыми популярными антигипертензивными средствами стали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). В литературе имеются противоречивые сведения о влиянии иАПФ на липидный обмен. Наряду с антигипертензивным эффектом, некоторые авторы установили достоверное снижение атерогенных и повышение антиатерогенных фракций липопротеинов под влиянием иАПФ у больных среднего возраста [7].

С другой стороны, результаты крупнейшего, многоцентрового, рандомизированного исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) показали, что при наблю-

дении в течение 7,5 лет за 3776 больными СД и АГ молодого и среднего возрастов иАПФ (каптоприл) оказывал нейтральное действие на углеводный и липидный обмен. В клинических исследованиях продемонстрировано, что иАПФ непосредственно не влияют на содержание липидов и липопротеинов в крови, а их действие на факторы атерогенеза опосредованно через улучшение функции эндотелия.

Цель настоящего исследования состояла в изучении сравнительного влияния орлистата и его комбинации с иАПФ на липидный спектр и циркадные ритмы АД у лиц молодого возраста с ожирением и АГ.

Материалы и методы

В исследование включены 60 пациентов, из них 28 мужчин и 32 женщины в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст $32,15 \pm 6,0$) с ожирением (ИМТ > 30), ДЛП и АГ I и II ст. по классификации ВОЗ/МОАГ 1999. Все пациенты были разделены на две сопоставимые группы. 1 группа (n=30) получали орлистат 120 мг 3 раза в день, 2 группа (n=30) принимали орлистат в стандартной дозировке с эналаприлом 10–20 мг/сут., на фоне умеренной гипокалорийной диеты. Критериями исключения из исследования служили: перенесенный инфаркт миокарда, стойкая АГ, хроническая сердечная недостаточность, пороки сердца и другие заболевания, требующие дополнительной терапии.

В ходе наблюдения все пациенты исходно и через 3 мес. лечения проходили клинико-лабораторное и инструментальное обследования; они включали в себя семейный анамнез, стандартный опрос, наличие вредных привычек (курение, потребление алкоголя), сведения о течении АГ; оценку антропометрических параметров: измерение роста, МТ, ОТ, объема бедер (ОБ). ИМТ рассчитывали по формуле Кетле как отношение МТ (кг) к росту (м), возведенному в квадрат. Для оценки АО использовали отношение ОТ/ОБ.

Лабораторные исследования предусматривали: определение содержания общего ХС (ОХС), ХС ЛВП, ТГ, β -липопротеидов (β -ЛП). Уровень ЛНП определяли по формуле $\text{ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ЛВП} - \text{ТГ} / 2,2$. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле Климова Н.А.:

$$\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ЛВП}) / \text{ЛВП}.$$

При суточном мониторинговании АД (СМАД)

Таблица 2

Динамика показателей липопротеидограммы (в ммоль/л) на фоне терапии орлистатом и его комбинации с эналаприлом

показатели	1 группа		2 группа	
	исходно	через 3 мес.	исходно	через 3 мес.
ОХС	$6,1 \pm 0,5$	$5,5 \pm 0,6^*$	$6,0 \pm 0,2$	$5,2 \pm 0,3^*$
ХС ЛВП	$1,1 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,4$
ХС ЛНП	$3,9 \pm 0,8$	$3,0 \pm 1,0^*$	$3,7 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,7^*$
ТГ	$1,9 \pm 0,6$	$1,4 \pm 0,4^*$	$2,4 \pm 0,7$	$1,4 \pm 0,5^*$
β -ЛП	$60,3 \pm 12,0$	$52,8 \pm 11,1$	$70,2 \pm 14,7$	$56,2 \pm 11,6$
ИА	$4,5 \pm 1,5$	$3,4 \pm 1,5^*$	$4,5 \pm 0,9$	$2,9 \pm 1,1^*$

Примечание: * — статистически достоверные изменения

использовали стандартную методику в течение 24-26 часов с помощью портативного монитора «BP-3400» (Россия) [8]. Анализировали следующие показатели: средние дневные (д) и ночные (н) значения САД и ДАД, их вариабельность (Var) – стандартное отклонение от средней величины, суточный индекс (СИ) САД и ДАД – разница между средним АДд и средним АДн, отнесенная к среднему АДд и выраженная в процентах, индекс времени (ИВ) дневной и ночной систолической и диастолической гипертензии – процент измерений АД, превышающих 140/90 мм рт.ст. в период бодрствования и 120/80 мм рт.ст. в период сна. Результаты считали достоверными, если при автоматической обработке было исключено не более 20% измерений.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась в соответствии с правилами вариационной статистики. Для сравнения данных использовали парный критерий Стьюдента. Критический уровень значимости (p) при проверке полученных статистических данных принимали $<0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования отмечены хорошая переносимость препарата и высокая приверженность пациентов лечению.

Исходно средняя МТ пациентов 1 группы составила $102,2 \pm 2,9$ кг, ИМТ $33,8 \pm 3,9$ кг/м², МТ пациентов 2 группы до лечения составила $106,1 \pm 2,6$ кг, ИМТ $35,3 \pm 3,7$ кг/м². После 3-месячного лечения отмечалось достоверное уменьшение веса и ИМТ как в 1, так и во 2 группе (таблица 1).

К концу 3-месячного лечения орлисталом

наблюдалось достоверное уменьшение ОТ у женщин и мужчин ($p < 0,001$). Величина ОБ также снижалась у больных обеих групп, однако менее выражено, чем ОТ. Следовательно, статистически значимое уменьшение ОТ у пациентов обеих групп свидетельствует об уменьшении АО (таблица 1).

Известно, что висцеральный жир метаболически более активен, и, следовательно, при адекватной терапии ожирения липолиз в первую очередь идет в нем. Это принципиально важно для пациентов с высоким риском развития сопутствующих заболеваний, поскольку количество абдоминального жира определяет вероятность развития осложнений [9]. Известно, что увеличение количества висцерального жира служит одной из основных причин нарушения углеводного и липидного обменов, повышения АД.

У больных обеих групп до лечения обнаружена ГХС с уровнем ОХС $6,1 \pm 0,5$ ммоль/л в 1 группе и $6,0 \pm 0,2$ ммоль/л во 2 группе. Имели место неблагоприятные изменения в липидном спектре в виде повышения ХС ЛНП, снижения ХС ЛВП и соответственно увеличения ИА. На фоне терапии зафиксировано снижение ОХС в 1 группе с $6,1$ до $5,5$ ммоль/л, ТГ с $1,9$ до $1,4$ ммоль/л, а также ИА с $4,5$ до $3,4$ ($p < 0,001$); во 2 группе также достоверно улучшились пока-

Таблица 3

Усредненные показатели АД по данным СМАД до и после лечения орлисталом и его комбинацией с эналаприлом

показатели	1 группа		2 группа	
Дневные:	исходно	Через 3 мес.	исходно	Через 3 мес.
САД среднее (мм рт.ст.)	142 ± 10	$126 \pm 6,5$	164 ± 10	$129 \pm 6,7$
ДАД среднее (мм рт.ст.)	$93 \pm 7,5$	82 ± 10	$95 \pm 5,5$	79 ± 6
ИВ САД (%)	$49 \pm 8,3$	$14 \pm 3,3$	$63 \pm 11,0$	$26 \pm 5,4$
ИВ ДАД (%)	$60 \pm 5,5$	$31 \pm 7,5$	$69 \pm 6,9$	$33 \pm 3,6$
Var САД (мм рт.ст.)	$17 \pm 4,3$	$14 \pm 4,0$	$18 \pm 4,7$	$12 \pm 3,0$
Var ДАД (мм рт.ст.)	$16 \pm 3,7$	$15 \pm 2,3$	$17 \pm 5,1$	$10 \pm 2,8$
Ночные:				
САД среднее (мм рт.ст.)	$125 \pm 15,7$	$110 \pm 9,2$	$132 \pm 7,3$	$112 \pm 6,2$
ДАД среднее (мм рт.ст.)	$82 \pm 9,9$	$71 \pm 11,3$	$86 \pm 3,6$	$70 \pm 3,8$
ИВ САД (%)	$43 \pm 10,6$	$20 \pm 6,2$	$66 \pm 13,1$	$30 \pm 11,0$
ИВ ДАД (%)	$49 \pm 7,5$	$21 \pm 7,0$	$46 \pm 11,0$	$13 \pm 5,1$
Var САД (мм рт.ст.)	$16 \pm 1,1$	$13 \pm 0,6$	$15 \pm 3,4$	$11 \pm 1,2$
Var ДАД (мм рт.ст.)	$14 \pm 0,4$	$12 \pm 0,5$	$16 \pm 2,04$	$10 \pm 1,4$
СНС САД (%)	$8,7 \pm 1,0$	$10 \pm 1,5$	$6,7 \pm 3,2$	$10,8 \pm 2,4$
СНС ДАД (%)	$9,4 \pm 1,5$	$11,3 \pm 2,0$	$9,7 \pm 3,8$	$15 \pm 2,1$

затели ОХС с 6,0 до 5,2 ммоль/л ($p < 0,001$), ТГ с 2,4 до 1,4 ммоль/л ($p < 0,01$), ИА с 4,5 до 2,9 ($p < 0,001$). На фоне снижения МТ во 2 группе имела место более выраженная динамика снижения показателей ОХС, ТГ, ИА, что свидетельствует о синергичном влиянии орлистата и эналаприла на липидный спектр плазмы крови (таблица 2).

Согласно результатам СМАД исходный средний уровень АД, у пациентов обеих групп, соответствовал I и II ст. АГ. Наблюдалось повышение таких независимых маркеров сердечно-сосудистых осложнений как Вар САД в дневные и ночные часы и степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД. Важно отметить, что недостаточное снижение АД в ночные часы, в настоящее время рассматривается как хорошо документированный ФР развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

Снижение избыточной МТ сопровождалось нормализацией средних величин САД и ДАД в дневное и ночное время у большинства больных (таблица 3). В 1 группе на фоне приема орлистата произошло снижение САД и ДАД со 142 ± 10 мм рт.ст. до $126 \pm 6,5$ мм рт.ст. и с $93 \pm 7,5$ до 82 ± 10 мм рт.ст. соответственно. Во 2 группе на фоне комбинированного лечения САД, ДАД снизились — со 164 ± 10 мм рт.ст. до $129 \pm 6,7$ мм рт.ст. и с $95 \pm 5,5$ до 79 ± 6 мм рт.ст. соответственно (таблица 3). Более выраженное снижение АД во 2 группе связано не только с уменьшением объема жировой ткани и степени ожирения, но и прямым антигипертензивным влиянием эналаприла.

Литература

1. Беляков Н.А., Мазуров В.И. Ожирение. Руководство для врачей. Санкт-Петербург 2003; 5-7.
2. Hodge AM, Dowse G, Gareeboo H, et al. Incidence, increasing prevalence and predictors of change in obesity and fat distribution over 5 years in the rapidly developing population of Mauritius. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20(2): 137-46.
3. Бессесен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение 2004; 15-8.
4. Хорошева Г.А., Мельниченко Г.А. Возможности медикаментозной терапии ожирения вчера и сегодня. *РМЖ* 2002; 10(11): 517-22.
5. DeFronzo RA, Ferrnini E. Insulin resistance, a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1998; 4(3): 173-94.
6. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога. *РМЖ* 2001; 9(2): 82-7.
7. Петрова Т.В., Стрюк Р.И., Бобровницкий и др. О взаимосвязи избыточной массы тела, артериальной гипертонии, гиперинсулинемии и нарушения толерантности к глюкозе. *Кардиология* 2001; 2: 30-3.
8. Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Москва 1997.
9. Волкова И.И., Крыжановская И.О., Лебеденко Е.Ю. Влияние терапии ожирения на основные показатели сердечно-сосудистого риска у женщин перименопаузального периода. *РМЖ* 2002; 8(1): 19-23.

Следует отметить, что на современном этапе проблемой в лечении больных с ожирением является способность удержания сниженной МТ. По данным Национального института здоровья США 1999, 60% пациентов в течение 6 мес. после снижения МТ возвращаются к исходному весу. Результаты настоящего исследования показывают, что включение в долгосрочный план ведения больных с ожирением орлистата, предотвращающего повторное увеличение МТ, является необходимым.

Таким образом, лечение ожирения — сложная и еще окончательно не решенная проблема. Одновременно известно, что коррекция избыточной МТ значительно уменьшает риск развития ССЗ. В связи с этим в план лечебных процедур у пациентов с АГ, атеросклерозом, ИБС необходимо включать мероприятия, направленные на уменьшение МТ.

Выводы

Лечение орлистатом на фоне гипокалорийной диеты при монотерапии и в сочетании с иАПФ приводит к снижению МТ.

Комбинация орлистата с эналаприлом сопровождается более интенсивной положительной динамикой липидов плазмы крови, с их нормализацией.

При СМАД отмечено достоверное снижение САД и ДАД в дневные и ночные часы у пациентов в каждой группе. При этом снижение суточной Вар АД — СНС САД и СНС ДАД, было более выражено у больных, получавших комбинированную терапию орлистата с эналаприлом.

Поступила 16/07-2004

Особенности патогенеза и лечения сердечной недостаточности при дилатационной кардиомиопатии

М.А. Гуревич

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

Pathogenesis and treatment of heart failure in dilated cardiomyopathy

M.A. Gurevich.

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. Moscow, Russia. (Lecture).

Несомненную актуальность имеют различные аспекты некоронарогенных заболеваний миокарда (НЗМ). По многолетним клиническим наблюдениям автора на их долю приходится около 8–10% всех заболеваний системы кровообращения.

Прогноз больных НЗМ часто определяют прогрессирующие нарушения гемодинамики, тяжелые расстройства ритма и проводимости. Среди форм НЗМ, наиболее подверженных развитию сердечной недостаточности (СН), прежде всего, следует отметить дилатационную кардиомиопатию (ДКМП) и диффузные миокардиты (ДМ). Именно эти заболевания характеризуются нарастанием дилатации полостей сердца, миокардиодистрофией, синдромом малого сердечного выброса, нарушениями ритма, что приводит к развитию СН, резистентной в отношении медикаментозной терапии.

Перспективное клинико-патологоанатомическое исследование, выполненное Rakar S, et al. 1997 в США, позволило оценить заболеваемость ДКМП в 6,95 случаев на 100 тыс. населения в год.

В России систематизированные исследования по эпидемиологии ДКМП не проводились. По-видимому, несколько завышенные показатели (без учета критериев ВОЗ) приводит В.Д. Розенберг 1988 по патологоанатомическим материалам г. Евпатории — 40 случаев ДКМП на 5 тыс. аутопсий.

При ДКМП имеют место два варианта заболевания: один, вероятно, связанный с перенесенным, нередко латентным, миокардитом хронического течения; другой, истинно идиопатический, этиология которого неизвестна (по представлению Goodwin JF 1982). Строго говоря, как раз эта форма

соответствует идиопатической ДКМП. ДКМП рассматривается в настоящее время в основном с позиций вирусно-иммунологической и генетической концепций. Обращают на себя внимание следующие возможные ситуации: после поражения сердца вирус исчезает, запустив аутоиммунный процесс, приводящий к заболеванию; у больных с уже имеющимся аутоиммунным дефицитом проявляется действие вируса, преимущественно Коксаки В₃₋₄.

Причиной СН при ДКМП служит поражение сердечной мышцы, характеризующееся первичным нарушением ее метаболизма и сократительной функции. В развитии декомпенсации при ДКМП важное значение придают аутоиммунным и генетическим нарушениям.

Семейная ДКМП, передаваемая по наследству, наблюдается в 20–30% случаев (Oregon D, et al. 1996). Это было установлено в специальных исследованиях членов семей пробандов с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ); при обычном опросе частота семейной ДКМП составляет ~7%. В большинстве случаев наследование носит аутосомно-доминантный характер; идентифицированы 5 различных генетических локусов, содержащих гены, ответственные за возникновение болезни (Bachinski L, et al. 1998). Однако оно также может быть аутосомно-рецессивным и быть сцепленным с полом и связанным с митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК).

При хронической СН (ХСН) в пораженном миокарде происходят изменения в экспрессии генов: они затрагивают сократительные белки или их регулирующие элементы; механизмы, обеспечивающие соединение процессов возбуждения-сокращения; β -адренергические пути проведения; процессы, приводящие

к дефициту энергетических механизмов. Нарушение насосной функции сердца при ДКМП может быть обусловлено уменьшением количества кардиомиоцитов (некроз и апоптоз).

ДКМП занимает существенное место — от 15% до 36% согласно исследованиям CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) и CIBIS-1 (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study), сразу вслед за известными «глобальными» заболеваниями — ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ), приводящими к развитию СН.

Механизмы, лежащие в основе СН, достаточно универсальны и характерны для поражения сердца при многих заболеваниях, протекающих с синдромом ХСН.

Однако, в плане патогенеза, клинической картины и терапевтических воздействий, следует учитывать определенные особенности СН при неишемических, преимущественно миокардиальных, заболеваниях — ДКМП, ДМ и др. Естественно, что при этих заболеваниях существенная роль в патогенезе ХСН принадлежит длительной, чрезмерной гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

В этой связи вновь следует отметить некоторые факторы: активность нейрогормональных систем — симпатoadреналовой (САС), эндотелина и др., играющих важную роль в развитии апоптоза и некроза, клеточного роста и ремоделирования; сосудистые и почечные эффекты, выражающиеся в системной вазоконстрикции с увеличением нагрузки на миокард, увеличении задержки натрия и воды с отечным синдромом; повреждающее, токсическое действие ангиотензина II (АП) на кардиомиоциты с их дисфункцией и некрозом, способствующее гипертрофии, развитию фиброза и др.

Однако, при НЗМ в патогенезе формирования и прогрессирования ХСН важную, а возможно определяющую, роль играет иммуновоспалительная активность.

В настоящее время особое значение в развитии и прогрессировании СН уделяется «провоспалительным» цитокинам, в первую очередь фактору некроза опухоли (ФНО- α) (Lange LG, et al. 1994, Azzawi M, et al. 1999 и др.).

Патологическое действие ФНО- α связано с его локальной экспрессией в миокарде, что было обнаружено в острой и хронической стадиях экспериментального вирусного миокардита.

Увеличение сывороточного уровня ФНО- α наблюдается при септическом и вирусном миокардите, СН, связанной с ДКМП, причем отмечается его определенная корреляция с функциональным классом (ФК) СН (Blum A, et al. 1998 и др.).

Несколько компонентов иммунной системы участвуют в патогенезе ХСН: провоспалительные цитокины, молекулы адгезии, аутоантитела, оксид азота (NO), эндотелин-1 и др.

Провоспалительные цитокины являются, веро-

ятно, наиболее важным классом биологически активных веществ, обладающих иммунным и воспалительным действием при СН. К основным провоспалительным цитокинам относятся — ФНО- α , интерлейкин-1 (ИЛ-1) и ИЛ-6.

Прямая связь ФНО- α с СН была обнаружена Levine B, et al. 1990. Установлено, что уровень ФНО- α у больных с СН III-IV ФК согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) значительно выше, чем у здоровых лиц. Эти данные неоднократно подтверждались: имеет место тесная корреляция содержания ФНО- α с тяжестью клинической картины и активностью нейrogормонов у пациентов с ХСН (Mac Gowan G, et al. 1997, Rauchhaus M, et al. 1999).

Для формирования СН важны эффекты провоспалительных цитокинов, заключающиеся в разрушении внеклеточного коллагенового матрикса миокарда с дилатацией желудочков и гипертрофией кардиомиоцитов. Эти изменения лежат в основе ремоделирования сердца и носят необратимый характер (Bozkurt B, et al. 1998).

ФНО- α оценивается как независимый предиктор неблагоприятного прогноза у больных с ХСН, превышая по значению такие показатели, как фракция выброса (ФВ), ФК ХСН и др. (Rauchhaus M, et al. 2000).

Продemonстрировано, что чем выше ФК ХСН, тем более выражена реакция иммунной системы и выше уровень цитокинов; уменьшение степени декомпенсации сопровождается снижением уровня иммунного ответа (Hasper D, et al. 1998).

Длительная инфузия ФНО- α снижает сократимость миокарда и приводит к необратимой дилатации желудочков (Bozkurt B, et al. 1998).

Заслуживает внимания концепция миокардиальной продукции цитокинов. Кардиомиоциты способны продуцировать ФНО- α , причем количество цитокинов прямо зависит от степени напряжения стенки миокарда («диастолического стресса») и увеличивается соответственно нарастанию уровня конечнo-диастолического давления в левом желудочке (ЛЖ) (Karadia SR, et al. 1997). Это объясняет терапевтическую эффективность препаратов, уменьшающих диастолическое напряжение миокарда, у пациентов ХСН, особенно ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Причиной повышения уровня цитокинов у больных ХСН являются также бактериальные эндотоксины. Показано, что моноциты у больных с ХСН отличаются повышенной чувствительностью к липополисахаридам, входящим в состав мембраны бактерий (Moore K, et al. 1999).

Влияние цитокинового механизма (ФНО- α и др.) имеет значение при всех вариантах СН, как ишемического, так и неишемического генеза.

По-видимому, именно при ДМ и ДКМП патологическое действие ФНО- α связано с его усиленной локальной экспрессией в миокарде. Важной состав-

ляющей повышения уровня цитокинов у больных с неишемической ХСН является непосредственное воздействие бактериальных эндотоксинов, иммунных механизмов воспаления. Обсуждая роль системы цитокинов, в т. ч. ФНО- α , при неишемической СН следует, особо выделить некоторые патогенетические факторы: прямое повреждающее действие на кардиомиоциты; модулирование активности нейрогуморальной системы; индукция выработки пирогенов; повреждающее действие на периферические ткани в форме миопатий, которые наблюдаются при ХСН любого происхождения (Torre-Amione G, et al. 1996).

Таким образом, одним из механизмов, приводящим к декомпенсации ХСН при НЗМ, рассматривается высокая активность цитокинов, блокирующих сократительную функцию кардиомиоцитов. Повреждение миокарда с последующей дилатацией полостей и ростом напряжения стенок сердца совместно с гипоксией тканей приводят к активации основных источников цитокинов — кардиомиоцитов, скелетной мускулатуры, иммунокомпетентных клеток и др., следствием чего служит повышение содержания циркулирующих цитокинов, негативные эффекты которых способствуют прогрессированию повреждения миокарда.

Влияние провоспалительных цитокинов при СН осуществляется под воздействием следующих механизмов: отрицательного инотропного действия; ремоделирования сердца с развитием необратимой дилатации полостей и гипертрофии кардиомиоцитов; нарушения эндотелий-зависимой дилатации артериол; усиления процесса апоптоза.

Повышение уровня ФНО- α в периферической крови пациентов НЗМ ассоциируется с прогрессированием заболевания.

Matsumori A, et al. 1994 считают, что ФНО- α подавляют сократимость кардиомиоцитов, снижают артериальное давление (АД), способствуют нарастанию СН.

Kubota T, et al. 2000 показали, что повышенные уровни ФНО- α и ИЛ-6 коррелирует со степенью СН.

В клинике продемонстрировано, что тяжелое течение ДМ, осложненных СН, характеризуется дисбалансом в системе цитокинов с повышением содержания интерферона- α (ИНФ- α), ФНО- α , ИЛ-6 и других цитокинов (А.А. Котова, 2004). В формировании СН у пациентов с НЗМ существенное значение имеют иммунная система с нарушениями в системе цитокинов и цитотоксическая агрессия.

Клинический контингент пациентов, подвергнутых одностипному гемодинамическому исследованию, состоял из 45 больных ДКМП. Контрольная группа включала 36 больных ИБС.

Исследовались следующие параметры: электрокардиограмма (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ, добутаминовая стресс-ЭхоКГ в низкой дозе — 5 мкг/кг • мин, в ряде наблюдений проведены коронароангиография, сцинтиграфия с ^{201}Tl , субэндокардиальная биопсия миокарда. Гемодинамические параметры определялись по ЭхоКГ, а в ряде наблюде-

ний путем зондирования правых отделов сердца.

При ДКМП начало заболевания сопровождалось «беспричинной» СН (76%), в 24% наблюдений она развивалась после респираторной вирусной инфекции, пневмонии и др.

Дифференциально-диагностические признаки ДКМП представлены в таблице 1.

Важнейшими изменениями показателей внутрисердечной гемодинамики при ДКМП являлись: значительное увеличение индексов конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ (ИКСО и ИКДО), $> 90 \text{ см}^3/\text{м}^2$ и $150 \text{ см}^3/\text{м}^2$ соответственно, уменьшение ФВ $< 40\text{--}35\%$. Центральная гемодинамика характеризовалась увеличением конечного диастолического давления в легочной артерии (КДДЛА) до $26,5 \pm 2,3$ мм рт.ст., значительным повышением легочно-капиллярного давления (ЛКД) до $25,0 \pm 7,0$ мм рт.ст. и снижением сердечного индекса (СИ) до $2,3 \pm 0,8 \text{ л}/(\text{мин} \cdot \text{м}^2)$.

Таким образом, у пациентов с ДКМП имеет место прогрессирующее увеличение размеров полости ЛЖ по мере нарастания СН. Рост размеров ЛЖ при этом сопровождается небольшим увеличением или его отсутствием со стороны толщины стенок ЛЖ.

С нарастанием СН уменьшается индекс эксцентricности с изменением формы ЛЖ от эллипсоидной к сферической. Прогрессированию СН сопутствует преобладание дилатации ЛЖ над ГЛЖ; этот процесс более выражен при ДКМП уже на более ранних стадиях СН II—III ФК. Изучение структурно-функциональной взаимосвязи ПЖ и ЛЖ показало также большую дилатацию ПЖ у пациентов ДКМП. Эти данные позволяют говорить о нарастании СН по большому кругу кровообращения при ДКМП с симптоматикой недостаточности ПЖ.

Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ показали, что фибрилляция предсердий у больных ДКМП распространена относительно редко (29%). Этот факт требует дальнейшего изучения, т.к. можно было бы предполагать значительно большую частоту мерцательной аритмии при ДКМП, сопровождающейся тотальной кардиомегалией не только желудочков, но и предсердий.

Регистрация патологического зубца Q на ЭКГ наблюдалась у 24% пациентов ДКМП, что свидетельствовало о крупноочаговых, неишемических повреждениях миокарда вплоть до формирования диффузных мышечных аневризм.

О выраженной дилатации полостей сердца у больных ДКМП свидетельствовали увеличенные ИКСО и ИКДО — $126,3 \pm 7,7$ и $182,7 \pm 9,0$ соответственно, уменьшенная ТМЛЖ — $1,08 \pm 0,04$ см. Показатели сравнивались с контрольной группой.

Линейный размер ПЖ больных ДКМП был больше соответствующего параметра у больных из группы контроля — $3,8 \pm 0,01$ и $3,2 \pm 0,2$ соответственно, что свидетельствует о весьма частом вовлечении в патологический процесс при ДКМП ПЖ, клиниче-

ским проявлением чего является правожелудочковая СН, легочная гипертензия (ЛГ).

Использована нагрузочная добутаминовая проба (добутамин-стресс-ЭхоКГ в низкой дозе — 5 мкг/кг•мин). Она приводит к изменению сегментарной сократимости миокарда у больных ДКМП. Наиболее показательным параметром при выполнении добутаминовой пробы была динамика индекса сократимости (ИС) ЛЖ. ИС ЛЖ является пропорциональным показателем протяженности и выраженности сегментарных нарушений сократимости миокарда (Саид-Уз-Заман 1997, А.С.Сисакян 2000). Результаты нагрузки добутамином у больных ДКМП свидетельствуют о снижении степени выраженности нарушений сегментарной сократимости или уменьшении числа пораженных сегментов. Эта проба уменьшает показатель ИС ЛЖ у больных ДКМП. Следовательно, ДКМП отличается прогрессирующим характером ремоде-

лирования миокарда, низким функциональным резервом общей и сегментарной сократимости.

Степень прироста ФВ при ДКМП незначительна. Преобладание дилатации над ГЛЖ — неблагоприятный механизм ремоделирования ЛЖ при ДКМП.

Существенная дилатация при ДКМП происходит с ПЖ, что способствует частому и раннему прогрессированию СН по большому кругу кровообращения с развитием и преобладанием СН по правожелудочковому типу.

Появление поздних потенциалов (ПП) миокарда при ДКМП также ассоциировалось с достоверным снижением сократительной способности миокарда (Канвар Сандип 1997). ПП при ДКМП чаще наблюдались при наличии патологического зубца Q, регресса зубца R, СН III–IV ФК, желудочковых аритмий высоких градаций.

Морфология миокарда у пациентов с ДКМП и

Таблица 1

Дифференциально-диагностические признаки ДКМП

	ДКМП
Анамнез	Начало заболевания с СН (92%), без видимой причины (76%); после респираторной инфекции, пневмонии и др. (24%).
Физикальное обследование	Выраженная СН III–IV ФК (94%), нарушения ритма и проводимости (88%), тромбоэмболии (32%), ритм галопа (82%), систолический шум митральной или митрально-трикуспидальной недостаточности (82%).
ЭКГ	Дилатация и гипертрофия ЛЖ, ЛП (84%), изменения ST–T (78%), очагоподобные изменения QRS (24%), желудочковые аритмии на фоне синусового ритма (44%), постоянная форма мерцательной аритмии (29%), блокада левой ножки пучка Гиса (27%).
Рентгенологические данные	Кардиомегалия (КТИ>0,55), преимущественно желудочков, больше ЛЖ (100%); шаровидная форма сердца (76%) в сочетании с признаками венозного застоя в легких
ЭхоКГ	Дилатация полостей сердца, преимущественно желудочков, больше ЛЖ — КДР > 6,5–7 см, КДО (см ³ /м ²) — 158, КСО (см ³ /м ²) — 112, ФВ (%) < 30; признаки диффузной гипокинезии. Резко измененная систолическая функция ПЖ (коэффициент отношения значений КДО ПЖ и ЛЖ — 1,1). Более выраженное снижение общей сократимости миокарда и дилатации полостей сердца. Прогрессирующий характер ремоделирования миокарда, увеличение размеров полостей ЛЖ по мере прогрессирования СН, небольшое наличие или отсутствие гипертрофии стенок ЛЖ, уменьшение индекса эксцентричности с изменением формы ЛЖ от эллипсоидальной к сферической. Дилатация ПЖ с развитием СН по правожелудочковому типу. Отсутствие прироста и даже уменьшение ФВ по мере активной терапии (выраженное преобладание дилатации над ГЛЖ). Уменьшение ТМЛЖ и увеличение показателя КДО/ММЛЖ. Большая степень дилатации полости ЛЖ (увеличение ИКСО и ИКДО).
Коронароангиография	Отсутствие коронарных стенозов, иногда наличие дилатации коронарных артерий.
Субэндомиокардиальная биопсия (ЭМБ)	Дистрофические изменения кардиомиоцитов вплоть до некроза, интерстициальный фиброз, заместительный склероз, иногда небольшие лимфогистиоцитарные инфильтраты.
Сцинтиграфия с ²⁰¹ Tl	Отсутствие дефектов перфузии миокарда (ценность признака по Tauberg SG, et al. 1993 — 94%).

Примечание: ЛП — левое предсердие, КТИ — кардио-таракальный индекс, КДР — конечный диастолический размер, ПЖ — правый желудочек, ТМЛЖ — толщина миокарда левого желудочка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ГЛЖ — гипертрофия миокарда ЛЖ.

ПП по данным ЭМБ характеризовалась выраженным интерстициальным фиброзом, полиморфизмом ядер, глыбчатым расположением хроматина, нарушением ориентации кардиомиоцитов, наличием единичных лимфоидных клеток, частым отсутствием повреждений эндотелия сосудов.

В развитии СН при НЗМ важное значение придают нарушению диастолической функции (ДФ) сердца. Снижение податливости миокарда приводит к повышению КДД, фиброзу миокарда. Фиброз миокарда желудочков с повышением в них коллагена при НЗМ — важнейший фактор риска нарастания СН. Фиброз способствует прогрессирующей жесткости миокарда, нарушению его ДФ, а также систолической дисфункции, формированию аритмий.

В связи с вышеприведенными данными, становится более понятной эффективность иАПФ при лечении ХСН, связанной не только с ИБС, но и неишемической этиологии. Сведения по этому вопросу с анализом крупных многоцентровых исследований представлены в таблице 2.

В работе приводятся только сведения, касающиеся особенностей лечения ХСН при ДКМП. Группы препаратов перечислены в таблице 3. Остановимся на основных из них.

ИАПФ более других воздействуют на основной патогенетический механизм СН — расстройство нейрогуморальной регуляции. Через этот механизм реализуются существенные факторы, направленные на восстановление насосной функции сердца — уменьшение пред- и постнагрузки, периферической вазоконстрикции, задержки натрия, экскреции калия и др. Известно, что иАПФ уменьшают дилатацию и дисфункцию миокарда, т.е. степень раннего и позднего ремоделирования, препятствуют развитию СН, увеличению КСО, желудочковых аритмий и др. Из перечисленного далеко не полного перечня позитивных влияний иАПФ следует, что они должны быть полезными при СН, обусловленной ДКМП.

Имеющиеся собственные данные позволяют высказаться в пользу значительной эффективности иАПФ при диффузной патологии миокарда, осложненной СН. По существу, они являются «средством первой линии» при рассматриваемых ситуациях. Чрезвычайно важно, что иАПФ удачно сочетаются, а порой, по-видимому, усиливают действие других препаратов, которые назначаются при СН (триггерный эффект!). При применении иАПФ чрезвычайно важно постепенное титрование дозы препарата. Были использованы каптоприл в дозах 6,25; 12,5; 25 мг/сут и более, эналаприл (Энап®, Ренитек®, Берлиприл®), рамиприл (Тритаце®), периндоприл (Престариум®) в дозах 2,5; 4; 5; 10 мг/сут с постепенным увеличением дозы и индивидуальным титрованием.

Под влиянием эналаприла у больных ДКМП сократились ИКДО и ИКСО ЛЖ; ФВ ЛЖ увеличилась на 14%, уменьшились индексы сферичности и ММ/ЛЖ; улучшились показатели ДФ

ЛЖ — 1,94 и 1,44 соответственно. Следовательно, терапия больных ДКМП иАПФ сопровождается уменьшением степени дилатации ЛЖ, позитивным изменением геометрической формы (ремоделирование) ЛЖ. Терапия иАПФ способствует реверсии рестриктивного типа диастолического наполнения ЛЖ в нерестриктивный тип, а также снижению абсолютных размеров и уменьшению сферичности полости ЛЖ.

Практически отсутствуют принципы применения иАПФ при ДКМП и ХСН неишемической этиологии. Однако полагают, чем раньше начата терапия, тем больше возможностей уменьшить симптоматику ХСН, чем выраженной сократительная дисфункция миокарда, тем более позитивным может стать результат — исследования SOLVD, V-HeFT-II.

Выраженная мышечная недостаточность сердца, кардиомегалия, ремоделирование и значительная дилатация ЛЖ, снижение глобальной сократительной функции сердца (ФВ < 30%), наличие активного воспалительного и аутоиммунного процессов в миокарде — факторы, которые повышают чувствительность к сердечным гликозидам, их биодоступность и концентрацию в сыворотке крови и практически всегда присутствуют при ДКМП. К этому следует добавить другие неблагоприятные условия для назначения сердечных гликозидов при диффузной патологии миокарда — часто встречающаяся гипокалиемия, повышенная активность симпатoadреналовой системы (САС) и РААС, необходимость совместного применения диуретических и антиаритмических препаратов, кортикостероидов и др., застойная СН с развитием асцита, гидроторакса.

ДКМП, осложненная СН, сопровождается большой частотой (>80%) гликозидной интоксикации. При значительном увеличении объемов ЛЖ, превышающих критические: КДО — 260 см³/м², КСО — 190 см³/м², можно прогнозировать неэффективность сердечных гликозидов с возникновением интоксикации даже при нормальных показателях концентрации калия в плазме. Определенными предикторами развития терминальной СН и тяжелой гликозидной интоксикации при ДКМП являлись (>20%) крупноочаговые повреждения миокарда с патологическими зубцами Q, QS, формирование диффузных мышечных аневризм, гигантской кардиомегалии. Суточная доза сердечных гликозидов (дигоксина), в свете сказанного, обычно не превышала 0,25 мг. Малые дозы сердечных гликозидов целесообразно комбинировать с иАПФ, что способствует усилению инотропного и других эффектов при рассматриваемой патологии.

Несмотря на более чем 30-летнее использование БАБ, в сознании многих врачей по-прежнему доминирует мнение об опасности применения этих препаратов при ХСН. Однако многолетний клинический опыт, в т.ч. и автора, определенно убеждает в переоценке негативного влияния БАБ. В этой связи следует отметить, что одна из первых успешных попыток назначения БАБ при ДКМП, осложненной тяжелой СН, была предпри-

Таблица 2

Снижение относительного риска (%) смерти на фоне терапии иАПФ

Этиология ХСН	V-HeFTII ¹	SOLVD Treat ²	SOLVD Prevent ³	Garg Yusuf ⁴
ИБС	13	12	8	23
Не ИБС	26	25	16	20

Примечание: 1 – Vasodilator-Heart Failure Trial I; 2,3 – Studies of Left Ventricular Dysfunction Treat; 3 – Prevent+; 4 – Garg Yusuf – исследователь.

Таблица 3

Основные группы препаратов, используемых для лечения ХСН при ДКМП

Основной механизм действия	Препараты
Увеличение сократимости	иАПФ, сердечные гликозиды, антагонисты допаминергических рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы, гидралазин + изосорбида динитрат, празозин.
Уменьшение нагрузки на миокард	иАПФ, блокаторы рецепторов А II, диуретики, антагонисты альдостерона, вазодилататоры
Блокада нейроэндокринной регуляции	БАБ, блокаторы α-адренорецепторов, иАПФ
Улучшение метаболизма миокарда	Предуктал, милдронат, фосфокреатин, антиоксиданты, анаболические средства

Примечание: БАБ – β-адреноблокаторы.

ната еще в 1976 году Waagstein F, et al.

Особенно возрос интерес к применению БАБ в последние годы в связи с признанием нейрогуморальной теории патогенеза СН. Существуют предположения о преимущественной эффективности БАБ в случаях СН, ассоциированной с неишемическими (некоронарогенными) заболеваниями.

Таблица 4 содержит данные некоторых масштабных многоцентровых исследований по снижению риска смерти от ХСН ишемической и неишемической этиологии на фоне терапии БАБ – метопрололом, бисопрололом, карведилолом.

Из многочисленных положительных эффектов БАБ, которые могут быть полезными при СН, обусловленной ДКМП, отметим некоторые: уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижение потребления миокардом кислорода, уменьшение дилатации и гипертрофии миокарда, противоаритмическое и антифибрилляторное действия, улучшение ДФ ЛЖ и, наконец, блокада нейрогуморальных систем, играющих ведущую роль в патогенезе ХСН.

Связь нейrogормонов с медиаторами воспаления была показана на модели увеличения уровня норадреналина с усилением при этом экспрессии ФНО-α. Эти данные служат дополнительным объяснением эффективности БАБ при ХСН. Комбинированный механизм действия данных препаратов заключается в торможении симпатического влияния и подавлении негативного действия цитокинов. «Цитокиновая» концепция патогенеза СН не противоречит нейрогуморальной, дополняя существующие представления о патогенезе ХСН при НЗМ.

Единственное негативное влияние БАБ – возможное снижение сердечного выброса. С целью преодоления этого серьезного отрицательного эффекта следует начинать лечение с очень малых доз – с 1/8–1/4 от минимальной терапевтической, с дальнейшим постепенным их повышением. При неуправляемых тахикардиях и тахисистолиях при ДКМП с признаками ХСН назначали БАБ, начиная с дозы 10–20 мг/сут для пропранолола с постепенным (при показаниях) увеличением дозы до 60–80 мг/сут. Предпочтение отдавалось кардиоселективным препаратам (бисопролол, метопролол 12,5–25–50 мг/сут) с собственной симпатомиметической активностью, дающим меньшее число побочных эффектов и особенно БАБ с сосудорасширяющими свойствами (карведилол, небиволол и др.). В отличие от иАПФ, эффективность которых доказана для всех пациентов с ХСН, все основные исследования с применением БАБ относились к пациентам с умеренно выраженной ХСН. БАБ, эффективность которого активно изучается при СН, является карведилол. По результатам мета-анализа 4 исследований, проводившихся в США, при лечении карведилолом риск

Таблица 4

Снижение относительного риска (%) смерти от ХСН на фоне терапии β-адреноблокаторами

Этиология ХСН	CIBIS I ¹	CIBIS II ²	MERIT-HF ³
	Бисопролол	Бисопролол	Метопролол
ИБС	– 10	– 40	– 35
Не ИБС	– 40	– 10	– 25

Примечание: 1 – Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study I; 2 – Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II; 3 – Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure.

смерти снизился на 65%.

Исследование COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival trial) 2000 посвящено возможному применению БАБ — карведилола у пациентов с тяжелой СН (IV ФК). Более 2200 больных получали терапию карведилолом или плацебо. Сообщено о досрочном прекращении этого исследования, т.к. продемонстрировано явное превосходство препарата над плацебо в плане снижения смертности больных.

Таким образом, доказано, что БАБ необходимы больным не только с умеренной, но и тяжелой СН. Начинать лечение БАБ СН целесообразно с очень низких доз: карведилол 3,125 мг два раза в сутки, бисопролол 1,25 мг/сут, метопролол 12,5 мг/сут. Назначать по возможности следует именно эти препараты, т.к. они изучались в крупных клинических исследованиях. БАБ предназначены для длительного лечения СН, эффект этих препаратов проявляется спустя 2–3 месяца после начала лечения. Итоги применения карведилола подтвердили большую эффективность препарата у больных с выраженной ХСН. Таким образом, исследование COPERNICUS окончательно подтвердило эффективность и безопасность БАБ в лечении тяжелой ХСН.

Многочисленные данные убедительно доказывают, что чем тяжелее ХСН, тем выше эффект иАПФ и БАБ. Приведенные материалы свидетельствуют о целесообразности назначения этих двух основных классов нейрогормональных модуляторов для лечения тяжелой ХСН у пациентов НЗМ.

Большие надежды возлагались на использование негликозидных инотропных препаратов из группы адреномиметиков — допамина и др. Известно, что они увеличивают инотропную функцию сердца, улучшают диастолическое расслабление миокарда, что чрезвычайно важно при диффузных поражениях сердечной мышцы. Активация β -адренорецепторов приводит к сужению сосудов и повышению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Этот эффект максимально выражен у допамина (в дозе 10–20 мкг/кг•мин), который с определенным успехом использовался автором при тяжелых формах ХСН у больных ДКМП. Особенно показано применение этого препарата при осложнении ДКМП острой СН, протекающей по типу истинного кардиогенного шока.

Определенные преимущества при лечении ХСН, обусловленной ДКМП, имеют негликозидные инотропные средства (НИС), меньше влияющие на ОПСС, ЧСС, АД (β_1 -адреномиметики) — добутамин, добутрекс и др. Авторский положительный опыт назначения этих препаратов не только при острой, но и при хронической СН указывает, что при назначении НИС всегда следует учитывать кратковременность их действия, возможность аритмогенных эффектов, целесообразность инвазивного контроля за гемодинамическими параметрами и, соответственно, необходимость

постоянной коррекции дозы вводимого препарата.

В последние годы привлекает внимание новый положительный инотропный препарат левосимендан, обладающий выраженным гемодинамическим эффектом, позитивным влиянием на нейрогормоны, отсутствием аритмогенного действия и др. Предварительные итоги исследования КАЗИНО, США 2004 показали целесообразность назначения левосимендана для лечения тяжелой ХСН, его преимущества по сравнению с добутамином.

С определенным успехом начали использовать пролонгированные моонитраты — изосорбида-5-моонитраты (Оликард®-ретард 40, Solvay Pharma, Германия и Моночинкве®-ретард 50, Берлин-Хеми, группа Менарини, Германия) при СН ФК III–IV, ассоциированной с диффузными заболеваниями миокарда. Оликард®-ретард назначался в дозе 40 мг 1 раз в сутки, Моночинкве®-ретард 50 мг 1 раз в сутки. Препараты обычно комбинировали с другими кардиотропными средствами — иАПФ, БАБ, НИС. Следует подчеркнуть, что комбинированное назначение Оликарда®-ретард и Моночинкве®-ретард давало позитивные результаты даже в ряде наблюдений терминальной СН при ДКМП.

Накоплен немалый опыт применения триметазидина (Предуктала®, Лаборатория Сервье, Франция) в дозе 20 мг 3 раза в сутки и Предуктала® МВ — 35 мг 2 раза в сутки при СН, обусловленной НЗМ (ДКМП). Препарат назначался в комплексе с известными кардиотропными средствами — иАПФ, БАБ и др. Предуктал® способствовал более адекватному уменьшению проявлений СН, улучшению показателей центральной гемодинамики и достоверной регрессии размеров ЛЖ, позитивным сдвигам параметров систолической функции и ДФ. Создалось впечатление об уменьшении проявлений лекарственной интоксикации, пролонгировании действия других медикаментозных средств — иАПФ, моонитраты и др.

«Цитокиновая» концепция патогенеза ХСН предполагает возможность использования новых классов лекарственных препаратов — ингибиторов синтеза ФНО- α (веснаринона, пентоксифиллина), ингибиторов активности ФНО- α (энтерасепта). Первые клинические исследования дали весьма положительные результаты, что, по-видимому, может быть использовано при лечении ХСН при НЗМ.

Заслуживает большого внимания создание регенеративной терапии, способной восстанавливать утраченные кардиомиоциты. В этом плане используются так называемые стволовые клетки (отечественное исследование РОТФРОНТ, Ю.Н. Беленков и соавт., 2003).

Основными задачами продолжают оставаться рациональное лечение ХСН, жизнеопасных аритмий и улучшение качества жизни пациентов ДКМП.

По поводу литературных источников, использованных в лекции, следует обращаться к автору, профессору Гуревичу М.А по тел.: (095) 688-94-59 или по электронному адресу: sergeymrav@list.ru

Поступила 27/09-2004

Новые возможности в лечении ишемической болезни сердца

В.И. Маколкин

Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова. Москва, Россия

New perspectives in coronary heart disease management

V.I. Makolkin

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia.

Статья посвящена проблеме применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) при лечении стабильных форм ишемической болезни сердца (ИБС). Она содержит сведения о результатах, полученных в многоцентровых исследованиях, посвященных эффективности различных иАПФ для снижения риска общей смертности, вероятности развития фатального и нефатального инфаркта миокарда, мозгового инсульта, хронической сердечной недостаточности у больных ИБС. Эффективность иАПФ при ИБС связывают с влиянием препарата на эндотелиальную дисфункцию, факторы тромбоза и воспаления, увеличение продукции брадикинина, повышение активности NO-синтетазы. Недавно завершённое исследование EUROPA продемонстрировало, что периндоприл в дозе 8 мг/сут может быть рекомендован больным для терапии стабильной формы ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, факторы риска, лечение, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

The article is devoted to ACE inhibitor therapy in stable coronary heart disease (CHD). The author analyzes the results of multi-center trials on various ACE inhibitors' efficacy in decreasing risk of all-cause mortality, fatal and non-fatal myocardial infarction, stroke, chronic heart failure in CHD patients. ACE inhibitor efficacy in CHD is explained by the influence on endothelial dysfunction, thrombosis and inflammation factors, increased bradykinin synthesis and NO-synthase activity. A new trial EUROPA demonstrated that perindopril (8 mg/d) could be recommended to patients with stable CHD.

Key words: Coronary heart disease, risk factors, management, ACE inhibitors.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) заняли прочное место в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) и эссенциальной артериальной гипертензии — ЭАГ (гипертонической болезни). В то же время их использование при ишемической болезни сердца (ИБС) пока остается достаточно ограниченным и сводится к назначению этих препаратов при остром инфаркте миокарда (ОИМ) в самые различные сроки его развития; целесообразность назначения иАПФ при стабильных формах ИБС остается невыясненной, хотя потенциально имеются предпосылки для такой терапии. Ряд многоцентровых исследований убедительно показывает достаточную их эффективность при ИБС, особенно если имеется одновременно умеренное или выраженное снижение сократительной функции сердца. В одном из первых исследований — SAVE (Survival and Ventricular Enlargement study) назначение каптоприла спустя 3–16 дней после перенесенного ОИМ (наблюдение

продолжалось в среднем 42 месяца) привело к снижению риска смертности на 19%, риска развития повторного ИМ — на 25%, смерти от повторного ИМ — на 32% [1]. Также уменьшалась необходимость в реваскуляризации миокарда (шунтирование и чрескожная ангиопластика). В исследовании AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy study) оценивалась эффективность рамиприла у больных ОИМ в сочетании с ХСН различных функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов — NYHA. Рамиприл назначался в сроки 3–10 дней после перенесенного ОИМ, лечение продолжалось до 15 месяцев. Смертность от всех причин в группе больных, получавших рамиприл, по сравнению с группой плацебо, снизилась на 27%. Риск внезапной смерти (ВС) уменьшился на 30%, а смертность от ХСН — на 18%, при этом эффект препарата был очевиден к 30 дню лечения [2]. Спустя 3 года в исследовании AIREX (AIRE Extension study) был оценен результат лечения рами-

© Маколкин В.И., 2004
Тел.: (095) 248-77-15
e-mail: dvmak@mail.ru

прилом больных предыдущего исследования. Риск смертности в группе леченных больных снизился на 36% [3]. Наконец, в исследовании TRACE (Trandopril Cardiac Evaluation) назначение трандолаприла больным в период 2–6 дней после ОИМ с признаками левожелудочковой дисфункции (наблюдение длилось 24–50 месяцев) снижало риск сердечно-сосудистой смертности, риск ВС и частоту прогрессирования ХСН, но не влияло на риск развития повторного ИМ [4]. Общим для этих исследований являлось то, что клинический эффект в отношении предупреждения повторного ИМ появлялся вскоре после назначения иАПФ и сохранялся в течение всего периода лечения вне зависимости от назначения других препаратов (нитратов, антиагрегантов, β -адреноблокаторов). Представляет большой интерес оценка эффекта иАПФ при назначении их в раннем периоде болезни. В большом исследовании GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico) больным ОИМ назначали лизиноприл в первые 24 часа; доза варьировала в зависимости от величины артериального давления (АД); наблюдение длилось до 6 месяцев. В группе больных, принимавших лизиноприл, смертность снизилась на 12% по сравнению с больными, получавшими накожные аппликации нитроглицерина [5]. Одновременно в исследовании CONSENSUS II (Cooperative New Scandinavian Enalapril Study II) эналаприла в дозах 2,5–20 мг в пределах 24 часов от начала ОИМ (при этом больные получали β -адреноблокаторы, нитраты, аспирин или диуретики) не было выявлено преимуществ назначения иАПФ; через 6 месяцев смертность в группе больных, получавших эналаприл, составила 11% по сравнению с 9% в группе плацебо. Полученный эффект в исследовании GISSI-3, вероятно, можно объяснить снижением АД; такое предположение можно подтвердить данными мета-анализа 14 крупных исследований, где обнаружено, что уменьшение в течение 4–5 лет различных фатальных и нефатальных «коронарных событий» на 14% сочеталось со снижением диастолического АД (ДАД) всего на 5–6 мм рт.ст. В комбинированном исследовании SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) снижение ДАД в среднем на 4 мм рт.ст. привело к уменьшению риска фатального и нефатального ОИМ на 23%, а риска «сердечной» смерти — на 21%. Риск снижения «коронарных событий» был схож у больных с различным уровнем систолического АД (САД) и ДАД в исходном состоянии. Тенденция к большему снижению риска развития ОИМ и нестабильной стенокардии (НС) у больных с большим снижением АД не достигала статистического различия по сравнению с больными без АГ, а снижение АД было незначительным [6]. Эти факты позволяют предположить, что сокращение числа «больших коронарных событий», наблюдаемое при назначении иАПФ, по крайней мере, в части случаев не

связано с антигипертензивным эффектом этих препаратов. Вероятно, существует несколько механизмов, которые могут объяснить антиишемический эффект иАПФ [7]; к ним относятся:

- связь ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и риска развития ОИМ;
- гемодинамические и нейроэндокринные эффекты иАПФ;
- активность иАПФ на тканевом уровне.

РААС может участвовать в регуляции тонуса коронарных артерий. Сообщается об ассоциации I/D полиморфизма гена АПФ со спазмом коронарных артерий, увеличением продукции ингибитора активатора плазминогена и увеличением способности тромбоцитов к агрегации, что может объяснять высокий риск коронарного тромбоза с высоким уровнем АПФ. Существует предположение, что I/D полиморфизм гена АПФ может быть связан с более низкой частотой диагностики явного поражения инфаркт-связанной артерии после ОИМ и более высоким риском тотальной окклюзии дилатированного участка артерии спустя 6 месяцев после успешной баллонной ангиопластики при ОИМ [8].

Известно, что ангиотензин II (АТ II) является системным и коронарным вазоконстриктором. У больных ИБС АТ II влияет на баланс между возможностью доставки кислорода и потребностью в нем миокарда. У таких больных (с наличием ХСН и без нее) иАПФ улучшает сердечную гемодинамику и потребление энергии миокардом посредством коронарной и периферической вазодилатации при отсутствии рефлекторной тахикардии. Несмотря на позитивное гемодинамическое действие, влияние иАПФ на коронарную недостаточность остается до конца неопределенным, хотя в исследовании [9] внутривенное введение периндоприла (острая проба) увеличивало коронародилатацию у больных АГ; у этих пациентов были изменены предварительно проведенные папавериновая и холоддовая пробы).

АТ II, являясь важным регулятором освобождения норадреналина из симпатических терминалей, также модулирует локальную (тканевую) симпатическую активность. Торможение этого эффекта с помощью иАПФ могло бы потенциально объяснять кардиопротективное действие и влияние на коронарные эпизоды этой группы препаратов, но в этом отношении существуют некоторые сомнения [10]. Однако, мнение о «нейрогормональном эффекте» иАПФ имеет право на существование [11].

В большой степени привлекает внимание точка зрения на действие иАПФ на тканевом уровне, в частности влияние препаратов этой группы на эндотелиальную дисфункцию (ЭД), связанную с окислительным стрессом, индуцируемым эпизодами ишемии, и закономерно наблюдаемую у больных ИБС. ЭД, в т.ч. у больных ИБС, прежде всего, выражается в парадоксальной реакции сосудов, включая коронарные, на вазодилатирующие стимулы

(ацетилхолин, брадикинин, серотонин, аденозин) в отсутствие синтеза оксида азота (NO) эндотелием. Указанные субстанции оказывают прямое действие на гладкомышечные рецепторы, что приводит к увеличению внутриклеточного CA^{2+} [12]. В условиях ЭД повышается выработка эндотелием эндотелина-1 и других вазоконстрикторных субстанций. Известно, что при ЭД на его поверхности повышена экспрессия клеток АПФ, чем также можно объяснить положительный эффект иАПФ. Все это хорошо укладывается в концепцию двойного действия блокады АПФ — снижения образования АТ II и торможения распада брадикинина. Еще один компонент потенциально положительного действия иАПФ при ИБС — способность препаратов этой группы уменьшать агрегацию тромбоцитов, снижать выработку ингибитора активации плазминогена — эндогенного ингибитора тромболитической системы, а также увеличивать уровень тканевого активатора плазминогена, усиливающего лизирование тромбоцитов [13]. Таким образом, иАПФ могут снизить риск ишемических осложнений, развивающихся вторично из-за присоединения тромбоза на фоне повреждения атеросклеротической бляшки. Имеется целая серия работ, свидетельствующих о протективном действии иАПФ в плане развития атеросклероза. Все эти исследования основаны на анализе динамики толщины интима-медиа сонной артерии с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). В одном из фрагментов исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) было показано, что рамиприл при длительном применении в дозе 2,5 мг/сут по данным УЗИ замедлял прогрессирование атеросклеротического процесса [14]. Возможности количественной коронароангиографии (КАГ) в оценке динамических изменений атеросклеротически поврежденных стенок коронарных артерий можно было бы подвергнуть сомнению, однако наличие изменений в динамике позволяет относиться к методу в известной степени с доверием. В других исследованиях — QUIET (Quinapril Ischemic Event Trial и SCAT (Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial) не было получено убедительных данных о влиянии иАПФ (квинаприл, эналаприл) на замедление прогрессирования атеросклероза коронарных артерий.

Существенным в аспекте влияния АПФ на течение ИБС является выяснение возможности этих препаратов предупреждать развитие «больших сердечно-сосудистых событий», в т.ч. эпизодов ИС и ОИМ. Наиболее показательным является исследование HOPE [15], в котором лицам с факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но без прямых показаний, назначался рамиприл. Это привело к снижению риска развития ОИМ на 20%, инсульта (МИ) — на 31%, смерти от ССЗ — на 25%. Снизилось количество случаев развития ХСН, осложнений, обусловленных сахарным

диабетом (СД), необходимости реваскуляризации миокарда. Сделан вывод, что, назначение препарата связано не только с ингибированием АПФ, снижением АД, но и с антиатеросклеротическим и антиишемическим эффектами. Естественно, что в принципе подобные заключения, в особенности в отношении антиишемического эффекта иАПФ, могут быть сделаны только после проведения больших, многоцентровых исследований, несмотря на то, что клиницисты уже имеют определенный практический опыт. Это важно еще и потому, что итогом подобных исследований может стать расширение показаний к назначению иАПФ.

Ряд небольших исследований свидетельствует о благоприятном воздействии иАПФ на течение стабильной ИБС [16,17]. Назначение бенazeприла 11 больным со стенозами коронарных артерий, подтвержденных на КАГ, не оказало отчетливого антиангинального действия, хотя у 6 больных польза от назначения препарата была очевидна [18]. Вполне естественной стала организация крупного, международного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования EUROPA (European trial on Reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), основной целью которого являлась оценка эффективности периндоприла у больных стабильной стенокардией без признаков ХСН и независимо от исходного состояния сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) на показатели, включающие общую смертность, нефатальный ОИМ, ИС и остановку сердца с последующей успешной реанимацией [19]. Вторичной целью исследования послужила оценка эффективности влияния периндоприла в отношении снижения общей смертности, смертности от ССЗ, частоты развития ряда сердечно-сосудистых «событий», ХСН, МИ. В исследование включены 10500 больных с подтвержденным диагнозом ИБС; в течение не менее 3 лет больные принимали периндоприл в дозе 8 мг/сут; при снижении САД < 110 мм рт.ст. доза могла быть уменьшена до 4 мг. Результаты работы, опубликованные в 2003г, были весьма впечатляющими: назначение периндоприла сочеталось со значительным уменьшением первичной конечной точки (ПКТ) — сердечно-сосудистая смерть+нефатальный ИМ+реваскуляризация миокарда. В основной группе ПКТ была достигнута в 8% случаев, тогда как в группе плацебо — в 10%, что соответствует снижению относительного риска (ОР) на 20% при доверительном интервале 95% в пределах 9–29. Снижение ОР в 10% было отмечено уже в течение первого года и продолжалось во время всего периода лечения. Благоприятное влияние периндоприла на ПКТ наблюдалось во всех подгруппах пациентов. Отсутствовали различия среди больных разных возрастных категорий, с наличием или отсутствием АГ, СД или предшествующего ОИМ. Однако эффект был более выражен в группе больных, принимавших β -адреноблокаторы.

Сравнение групп больных, принимавших периндоприл или плацебо, выявило различия и в отношении вторичных точек. У пациентов основной группы на 14% снизились общая смертность, фатальный и нефатальный ИМ, НС, остановка сердца. Сердечно-сосудистая смертность+нефатальный ОИМ сократились на 19%. Нефатальный и фатальный ОИМ уменьшились на 24%, а НС — на 7,1%; фатальный и нефатальный ОИМ+НС — снизились на 16,6%. Общая смертность была ниже на 11% (недостаточно). Необходимость реваскуляризации снизилась на 4,2%, а частота МИ — на 4,3%. Возможность развития СН при сравнении основной группы и группы плацебо снизилась на 39%.

Таким образом, можно было отметить существенную пользу приема периндоприла больными со стабильной формой ИБС без СН или выраженной АГ. Наблюдалось снижение сердечно-сосудистой смерти, новых случаев ОИМ, остановки сердца, острого коронарного синдрома и развития СН. Полученные в исследовании результаты подтверждают более ранние наблюдения, указывающие на снижение частоты развития ОИМ у лиц, лечившихся иАПФ.

Представляется интересным сравнение результатов исследований HOPE и EUROPA. Прежде всего следует отметить, что в исследование HOPE были включены более тяжелые больные, нежели в EUROPA. В последнем лиц <55 лет была почти треть, немногие страдали СД и АГ, большинство пациентов принимали аспирин, β-адреноблокаторы и липид-снижающие препараты. Это объясняет более частое развитие сердечно-сосудистых «событий» в исследовании HOPE: так в группе плацебо общая смертность составила 12%, сердечная смертность — 8%, Q-ИМ — 3% по сравнению с 7%, 4% и 2% соответственно, в исследовании EUROPA. Следовательно, годовая частота этих «событий» в исследовании HOPE была на 40–80% выше, нежели в EUROPA. Таким образом, польза от применения иАПФ в отношении вторичных профилактических мероприятий вполне очевидна.

Доза периндоприла 8 мг/сут была вполне толерантна. Однако 10% пациентов не могли принимать препарат после титрования дозы по самым различным причинам. Такие специфические побочные явления, как кашель, артериальная гипотензия или рост креатинина были весьма редки. В исследование EUROPA были включены больные без клинических признаков СН; 65% больных перенесли ранее ОИМ, но только у 1,4% появились признаки СН во время исследования. Этот факт контрастирует с 25% вновь развившейся СН у больных с предсуществующей левожелудочковой дисфункцией в исследовании AIRE.

Влияние периндоприла на ПКТ начинается спустя 1 год лечения, после которого «кривые» лечения и плацебо продолжают расходиться, и это имело место до конца исследования. Вероятно,

такое постепенное расхождение кривых обусловлено небыстрым проявлением антиатеросклеротических (и антигипертензивных) свойств иАПФ.

В рамках исследования EUROPA выполнялись ряд дополнительных работ. Результаты трех из них были доложены на Европейском Конгрессе кардиологов в Мюнхене август 2004 г. Одно из исследований — PERSUADE (PERindopril SUBstudy in coronary Artery disease and DiabEtics), посвящено анализу влияния периндоприла на исходы ИБС и степень выраженности микроальбуминурии (МАУ) у больных с сопутствующим СД (15% включенных в исследование). Была подтверждена эффективность периндоприла в снижении на 19% ПКТ (смертности от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и остановки сердца с успешной реанимацией), снижении на 23% фатального и нефатального ИМ, на 46% ХСН. Благоприятный результат в этом дополнительном исследовании не зависел от уровня АД, наблюдался у всех пациентов с сопутствующим СД, включая лиц с исходно нормальным АД.

Другое исследование — PERTINENT (PERindopril — Trombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial) было предпринято с целью изучения влияния периндоприла на факторы тромбоза, воспаления, ЭД и нейрогуморальной активации у больных стабильной стенокардией через один год лечения. Исследовались С-реактивный белок, фактор фон Виллебранда, эндотелиальная NO-синтаза, а также содержание брадикинина и фактора некроза опухоли (ФНО-α). В культуре эндотелиальных клеток пупочной вены наблюдались увеличение экспрессии и статистически достоверный рост активности фермента эндотелиальной NO-синтазы, а также повышение уровня брадикинина. Назначение периндоприла уменьшало содержание АТ II и восстанавливало баланс «брадикинин/АТ II». Снижалась активность такого важного цитокина, как ФНО-α; статистически достоверно сокращался апоптоз эндотелиальных клеток; уменьшалась концентрация фактора фон Виллебранда. Следует отметить, что была установлена значительная корреляция между уровнем брадикинина и активностью эндотелиальной NO-синтазы. Это исследование подтвердило мнение, что прогрессирование ИБС связано с ЭД и нарушением целого ряда биологических субстанций. С другой стороны, все перечисленное убедительно свидетельствует о благотворном влиянии периндоприла на эндотелиальную функцию и отчетливых сосудопротективных и антисклеротических свойствах препарата.

В исследовании PERFECT (PERindopril — Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial) изучалось влияние периндоприла на состояние эндотелия плечевой артерии у больных ИБС. Использовался ультразвуковой метод высокого разрешения у 333 больных стабильной стенокардией без клини-

ческих признаков СН. Исходные характеристики пациентов обеих групп, получавших периндоприл и плацебо, были одинаковыми; эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) в среднем составила 2,7%. Спустя 36 мес. ЭЗВД в группе периндоприла увеличилась с 2,6% до 3,3%, тогда как в группе плацебо — с 2,8% до 3,0%. Скорость изменения эндотелиальной функции за 6 мес. составила 0,14% в группе периндоприла и лишь 0,02% — в группе плацебо. Эти весьма впечатляющие данные свидетельствуют, что снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в исследовании EUROPA могут быть связаны с уменьшением ЭД.

Исследование EUROPA имеет большое практическое значение: периндоприл в дозе 8 мг/сут, назначаемый дополнительно к стандартной антиишемической и липид-снижающей терапии, предупреждает 1 смертельный исход от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и остановки сердца у каждых 50 больных стабильной ИБС, леченных в течение 4 лет. Это открывает новые перспективы в оптимизации лечения стабильных форм ИБС и улучшении выживаемости таких больных. Основными причинами замедления прогрессирования поражения сосудов и снижения риска развития ИМ у больных ИБС являются сосудопротективные и антисклеротические эффекты периндоприла. Это, в свою очередь, еще раз подтверждает положение, согласно которому эндотелий является органом-мишенью для воздействия иАПФ с высокой тканевой специфичностью, каким является периндоприл.

Вместе с тем, вызывает некоторое удивление публикация результатов исследования PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition), в котором были рандомизированы 8290 больных стабильной формой ИБС, 4158 из них получали в среднем в течение 4,8 лет дополнительно к достаточно полной антиишемической терапии 4 мг трандолаприла. Клиническая характеристика пациентов, включенных в это исследование, практически

не отличалась от больных в исследовании EUROPA, равно была сходной комбинированная ПКТ. В исследовании PEACE таковой являлись смерть от ССЗ, нефатальный ИМ, процедура коронарной реваскуляризации. Полученные результаты не выявили каких-либо преимуществ среди группы больных, лечившихся трандолаприлом по сравнению с группой плацебо. Следует отметить, что дозу трандолаприла 4 мг использовали 2/3 больных, остальным — 2 мг в связи с непереносимостью препарата, выражавшейся в появлении кашля, препятствующего назначению полной дозы. При этом оговаривается, что частота «сердечно-сосудистых событий» в исследованной группе больных была ниже, нежели в других работах, посвященных влиянию иАПФ на смертность от ССЗ. Быть может, это было связано с более высокой частотой применения статинов (70% в исследовании PEACE, тогда как в исследовании EUROPA статины получали исходно лишь 57,8% в основной группе и 57,3% — в группе плацебо, но уже через три года 68,7% — в основной и 68,4% — в группе плацебо). В настоящее время трудно сказать с определенностью, являются ли результаты исследования PEACE следствием «препарат-эффекта» или же «класс-эффекта». Против последнего предположения свидетельствуют результаты исследования EUROPA, блестяще подтвердившего эффективность периндоприла у больных стабильной формой ИБС, а также исследования HOPE. Возможно, что большая доза трандолаприла обеспечила бы более позитивные результаты, однако на данный момент это всего лишь предположение, не следует забывать, что дозу 4 мг получали только 68,6% больных. Реальной же является непереносимость препарата в дозе 4 мг, заставившая перейти к дозе 2 мг. Тем не менее, совершенно очевидно, что прием 8 мг периндоприла весьма эффективен для предотвращения серьезных сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной формой ИБС.

Литература

1. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
2. The acute infarction ramipril efficacy (AIRE) study investigators. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
3. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) study. *Lancet* 1997; 349: 1493-7.
4. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trials of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
5. GISSI-3 study group: effect of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
6. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325(5): 293-302.
7. Ferrari R. Mechanisms of protective effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in myocardial ischaemia. *ACE Inhibition and Ischaemic Heart Disease*. Science Press Ltd 1999; 13-23.
8. Bauters C, Amouyel P. Association between ACE genotype and coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19: J24-9.
9. Antony I, Lerebours G, Nitenberg A. Angiotensin-converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold pressor test-induced dilatations in coronary arteries of hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 3115-22.
10. Anand IS, Kalra GS, Ferrari, et al. Enalapril as initial and sole treatment in severe chronic heart failure with sodium retention. *Int J Card* 1990; 28: 341-6.
11. Remme WJ, Bartels GI. Antiischaemic effects of converting enzyme inhibitors: underlying mechanisms and future prospects. *Eur Heart J* 1995; 16(Suppl I): 87-95.

12. Arnal J-F, Dinh-Xuan A-T, Pueyo M, et al. Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology. *Cell Mol Life* 1999; 55: 1078-87.
13. Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR, et al. Stimulation of plasminogen activator in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation* 1993; 87: 1969-73.
14. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effect of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 919-25.
15. The HOPE Study Investigators. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
16. Lai C, Onnis E, Orani E, et al. Antiischemic activity of ACE inhibitor enalapril in normotensive patients with stable effort angina (Abstract). *JACC* 1987; 9: 192A.
17. Strozzi C, Cocco G, Portaluppi F, et al. Effect of captopril on the physical work capacity of normotensive patients with stable effort angina pectoris. *Cardiology* 1987; 74: 226-8.
18. Thurman P, Odenthal HJ, Rietbrock N. Converting enzyme inhibition in coronary artery disease: a randomized, placebo-controlled trial with benazepril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17: 718-23.
19. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *The LANCET*. Published online September 2003; 1-7.
20. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Stable Coronary Artery Disease. The PEACE Trial Investigators. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-68.

Поступила 02/22-2004

Конгресс Европейского Кардиологического Общества в 2004г. Краткий обзор и основные результаты

Е.В. Сорокин

НИИ клинической кардиологии имени А.Л.Мясникова РК НПК МЗ и СР РФ. Москва, Россия

The European Society of Cardiology Congress 2004. Brief review and principal results

E.V. Sorokin

A.L. Myasnikov Clinical Cardiology Research Institute, Russian Cardiology Research and Clinical Complex, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia

Столица Баварии, город Мюнхен, в конце августа 2004г принимал многочисленных участников Конгресса Европейского Кардиологического Общества. За 5 дней было сделано много интересных сообщений и презентаций, обсуждены важные темы и направления современной инвазивной и консервативной кардиологии. Более 25 тыс. делегатов и гостей со всего мира участвовали в семинарах и симпозиумах. Программа Конгресса была весьма насыщенной, поэтому в данный обзор включены лишь наиболее заметные сообщения по отдельным темам.

Одним из самых заметных событий Конгресса стал симпозиум, посвященный профилактическому применению ингибитора ангиотензин-превращающего фермента — периндоприла при хронической ишемической болезни сердца (ИБС). Результаты широкомасштабного исследования *EUROPA* (*European trial on Reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease*) были впервые обнародованы год назад и оказались весьма важными. В этот раз были представлены данные исследований, проходивших в рамках *EUROPA — PERFECT* (*PERindopril — Function of the Endotelium in Coronary artery disease Trial*), *PERSUADE* (*PERindopril SUBstudy in coronary Artery disease and DiabEtics*) и *PERTINENT* (*PERindopril — Trombosis, Inflammation, Endotelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial*), а также результаты многофакторного анализа основных результатов. Профессор *Bertrand ME* напомнил, что в 5-летнем рандомизированном исследовании *EUROPA* участвовали 12218 больных стабильной ИБС без признаков сердечной недостаточности (СН) из 24 европейских стран.

Убедительно доказана польза и безопасность добавления к общепринятому медикаментозному лечению периндоприла в дозе 8 мг/сут. Комбинированный риск инфаркта, смерти от сердечно-сосудистых причин и остановки кровообращения снизился в группе активного лечения на 20%, риск всех инфарктов — на 24%, необходимость в госпитализации из-за СН — на 39%. Исследование *PERSUADE* было посвящено изучению пользы приема периндоприла при сопутствующем сахарном диабете (СД), которым страдали 12% участников *EUROPA*. Профессор *Simoons ML* отметил большую, абсолютную эффективность добавления периндоприла этой категории больных по всем основным критериям, поскольку исходный риск осложнений при СД выше, чем у больных без него. Одновременно профессор *Simoons ML* указал на сравнительно невысокую частоту сердечно-сосудистых осложнений в исследовании *EUROPA* — 2,4% в год. При этом многофакторный анализ не обнаружил зависимости эффективности периндоприла от исходной степени сердечно-сосудистого риска. В анализ были включены возраст, пол, курение, сопутствующие СД, артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия (ГЛП), перенесенный ранее инфаркт миокарда (ИМ) и сопутствующее медикаментозное лечение: антитромбоцитарные и антиишемические препараты, статины. В исследовании *PERFECT* с помощью ультразвука изучали влияние 36-месячного приема периндоприла на эндотелиальную функцию (ЭФ) крупных артерий. В сообщении профессора *Remme WJ* подчеркнута значимость сосудистого эндотелия в развитии атеросклероза и его осложнений. По результа-

там *PERFECT*, улучшение ЭФ на фоне приема периндоприла не было напрямую связано с антигипертензивным эффектом этого препарата, но, по-видимому, зависело от его непосредственного действия на сосудистую стенку, являясь важным признаком антиатеросклеротического действия. Исследование *PERTINENT* было посвящено изучению влияния периндоприла на некоторые показатели гемостаза, медиаторы нейрогормональной активации эндотелия, воспаления и клеточного апоптоза, — для чего использовали образцы крови 150 участников исследования *EUROPA* после 12-месячного лечения. Профессор Ferrari R сообщил, что на фоне лечения периндоприлом, независимо от влияния на артериальное давление, уменьшилось содержание ангиотензина-II, улучшились лабораторные показатели ЭФ, сократилась выраженность клеточного апоптоза и несколько снизились уровни маркеров активности воспалительной реакции. В рамках проекта *PERTINENT* продолжается изучение влияния периндоприла на С-реактивный белок (СРБ), D-димер и фибриноген. Подводя итоги обсуждения старых и новых результатов исследования *EUROPA*, профессор Fox KM еще раз обратил внимание аудитории на доказанную пользу добавления периндоприла в арсенал вторичной медикаментозной профилактики ИБС. Назначение периндоприла в дозе 8 мг/сут дополнительно к общепринятой медикаментозной терапии безопасно и показано всем лицам с диагнозом ИБС, независимо от сопутствующих факторов риска и лечения другими препаратами.

Результаты назначения антагонистов кальция при ИБС всегда обращают пристальное внимание врачей и вызывают многочисленные дискуссии научной общественности. Профессор Poole-Wilson PA сообщил, что крупное, длительное, рандомизированное исследование *ACTION* (*A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS*) не выявило значимого влияния нифедипина длительного действия на основные показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в составе комбинированного медикаментозного лечения стабильной стенокардии, хотя и подтвердило безопасность приема этого препарата. В исследовании участвовали 7665 больных (средний возраст 63,5 лет) с диагнозом стабильной стенокардии, находящихся на полноценной антиангинальной и антиишемической терапии (за исключением антагонистов кальция), подобранной по общепринятым правилам

с учетом индивидуальных показаний. После рандомизации половине участников, дополнительно к проводимой терапии, назначили нифедипин длительного действия в виде гастроинтестинальной терапевтической системы, *GITS*, в суточной дозе 60 мг в 1 прием, вторая половина вместо нифедипина дополнительно получала плацебо. За 6 лет наблюдения нифедипин длительного действия не оказал существенного, по сравнению с плацебо, влияния на комбинированный риск смерти, ИМ, рефрактерной стенокардии, развития СН, инвалидизирующего мозгового инсульта (МИ), реваскуляризации периферических артерий. Раздельный анализ критериев эффективности показал, что нифедипин за время лечения существенно снизил потребность в коронароангиографии (КАГ) и коронарном шунтировании (КШ). Вероятно, за счет снижения потребности в инвазивных исследованиях и шунтировании достоверно уменьшилась величина комбинированного показателя «смерть + любое сердечно-сосудистое осложнение или вмешательство». Нифедипин существенно снизил частоту развития СН. Потребность в чрескожной реваскуляризации миокарда и периферической реваскуляризации на фоне лечения нифедипином длительного действия не изменилась. По влиянию на общую, сердечно-сосудистую и некардиальную смертности, частоту МИ и развитие рефрактерной стенокардии нифедипин не отличался от плацебо. Анализ параметров безопасности также не выявил повышения риска на фоне длительного приема нифедипина. Основной вывод *ACTION* — добавление нифедипина длительного действия в виде гастроинтестинальной терапевтической системы к стандартному медикаментозному лечению стабильной стенокардии не влияет на основные показатели выживаемости; длительный прием этого препарата безопасен и может снижать потребность в КАГ и хирургическом лечении ИБС.

Очередное разочарование сторонникам инфекционной теории атеросклероза принесли результаты исследований *PROVE IT-TIMI 22* (*Pravastatin Or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy — Thrombolysis in Myocardial Infarction 22*) и *ACES* (*Azithromycin and Coronary Events Study*). По мнению главного исследователя *PROVE IT-TIMI 22*, профессора Cannon CP, результаты этих испытаний должны поставить точку в дискуссиях о целесообразности антибиотикотерапии для профилактики сердечно-сосудистых осложнений

при ИБС. В исследование *PROVE IT-TIMI* участвовали 4162 больных, госпитализированных с диагнозом острого коронарного синдрома. В исследовании после стабилизации состояния проводили 2 рандомизации — на 2 гиполипидемических препарата (правастатин, либо аторвастатин) и на антибиотик гатифлоксацин либо плацебо. О результатах сравнения двух статинов сообщалось ранее. Антибиотикотерапия на протяжении 2-летнего наблюдения проводилась прерывистыми курсами: 400 мг/сут в течение 10 дней с интервалом в 20 дней. Первичным критерием эффективности (главной конечной точкой) считали сумму рисков: «общая смертность + ИМ + госпитализация из-за нестабильной стенокардии + МИ + реваскуляризация миокарда в течение первого месяца после включения в исследование». По этому критерию польза длительного лечения гатифлоксацином не отличалась от плацебо. Раздельный анализ по каждому из компонентов первичного критерия эффективности также не выявил значимого положительного влияния антибиотика. Многофакторный анализ не обнаружил зависимости эффективности антибиотикотерапии от исходного содержания СРБ в плазме, титров антител к *S.pneumoniae* в плазме и наличия дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) этого микроба в лейкоцитах пациентов. Профессор *Grayston T*, представлявший результаты исследования *ACES*, сообщил, что в рамках этого испытания половине из 4012 больных с диагнозом ИБС в дополнение к стандартной терапии назначали плацебо, а второй половине — макролидовый антибиотик азитромицин в еженедельной дозе 600 мг на протяжении 12 месяцев; наблюдение продолжалось в течение 4 лет. Первичным критерием эффективности считали комбинацию: «смерть от ИБС + нефатальный ИМ + реваскуляризация миокарда + нестабильная стенокардия». За время исследования влияние азитромицина на частоту перечисленных исходов оказалось практически нулевым. По раздельному влиянию на компоненты первичной конечной точки азитромицин также не отличался от плацебо. Таким образом, суммируя результаты 4 крупных, рандомизированных исследований, можно утверждать, что, несмотря на оптимистичные выводы ранних обсервационных и эпидемиологических наблюдений о пользе антибиотикотерапии во вторичной сердечно-сосудистой профилактике, в настоящее время

убедительно доказано отсутствие влияния антибактериальных препаратов на риск сердечно-сосудистых осложнений при острых и хронических формах ИБС.

Поиск новых препаратов для профилактики сердечно-сосудистых осложнений при ИБС всегда вызывает интерес участников международных научных форумов. В этом году специальный симпозиум был посвящен селективному I_f -ингибитору — ивабрадину. Этот препарат замедляет частоту сердечных сокращений, воздействуя на потенциал действия клеток синоатриального водителя ритма. Снижая таким образом потребность миокарда в кислороде, ивабрадин оказывает антиишемический эффект. При этом он не влияет на инотропную и луситропную функции сердца и лишен нежелательных экстракардиальных эффектов, присущих β -адреноблокаторам и антагонистам кальция. Клинические испытания у больных со стабильными формами ИБС (с участием, в общей сложности, 3500 больных) продемонстрировали хорошую переносимость ивабрадина в дозах 10, 15 и 20 мг/сут. Нагрузочные тесты выявили дозо-зависимую антиангинальную и антиишемическую эффективность ивабрадина, сравнимые с таковой у атенолола в дозе 50 и 100 мг/сут. Несмотря на удлинение потенциала функции сердечных клеток, ивабрадин не повышает риск опасных аритмий и редко вызывает побочные эффекты: менее чем у 1% больных препарат пришлось отменить из-за кратковременных нарушений зрения, которые прошли самостоятельно. В заключительном докладе профессор *Danchin N* выразил уверенность в перспективности выбранного направления и необходимости дальнейших исследований профилактического действия ивабрадина при ИБС.

В заключение стоит упомянуть о переменах в руководстве Европейского Кардиологического Общества. На посту президента профессора *Jean-Pierre Bassand* сменил *Michal Tendera* — профессор и руководитель Верхне-Силезского Кардиологического Центра в Катовице (Польша). Профессор *Tendera M* — известный ученый, автор более 200 печатных работ, в основном посвященных гипертрофической кардиомиопатии, СН и интервенционной кардиологии, член нескольких авторитетных международных кардиологических обществ и редколлегии медицинских журналов.

Поступила 17/01-2005

Документ о соглашении экспертов по блокаторам β -адренергических рецепторов

Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам

Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers

The task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology

Члены рабочей группы: José López-Sendón (Председатель, Испания), Karl Swedberg (Швеция), John McMurray (Великобритания), Juan Tamargo (Испания), Aldo P. Maggioni (Италия), Henry Dargie (Великобритания), Michal Tendera (Польша), Finn Waagstein (Швеция), Jan Kjekshus (Норвегия), Philippe Lechat (Франция), Christian Torp-Pedersen (Дания).

ESC Комитет CPG: Silvia G. Priori (Председатель, Италия), Maria Angeles Alonso Garsía (Испания), Jean-Jacques Blanc (Франция), Andrzej Budaj (Польша), Martin Cowie (Великобритания), Veronica Dean (Франция), Jaap Deckers (Нидерланды), Enrique Fernandez Burgos (Испания), John Lekakis (Греция), Bertil Lindahl (Швеция), Gianfranco Mazzotta (Италия), Keith McGregor (Франция), João Marais (Португалия), Ali Oto (Турция), Otto A. Smiseth (Норвегия).

Рецензенты: Maria Angeles Alonso Garsía (Рецензионный координатор CPG, Испания); Diego Ardissino (Италия), Cristina Avendano (Испания), Carina Blomström-Lundqvist (Швеция), Denis Clement (Бельгия), Helmut Drexler (Германия), Roberto Ferrari (Италия), Keith A. Fox (Великобритания), Desmond Julian (Великобритания), Peter Kearney (Ирландия), Wener Klein (Австрия), Lars Køber (Дания), Giuseppe Mancini (Италия), Markku Nieminen (Финляндия), Witold Ruzyllo (Польша), Maarten Simoons (Нидерланды), Kristian Thygesen (Дания), Gianni Tognoni (Италия), Isabella Tritto (Италия), Lars Wallentin (Швеция).

Оригинальный текст документа, подготовленный Рабочей группой Европейского общества кардиологов, опубликован в European Heart Journal 2004; 25(15): 1341-62.

Содержание:

1. Предисловие
2. Классы рекомендаций
3. Уровни доказательности
4. Введение
5. Фармакология
 - 5.1 Определение
 - 5.2 Классификация β -блокаторов
 - 5.3 Фармакокинетические свойства
 - 5.3.1. Липофильные препараты
 - 5.3.2. Гидрофильные препараты
 - 5.3.3. Препараты со сбалансированным клиренсом
 - 5.4 Механизм действия
 - 5.5 Побочные эффекты
 - 5.5.1. Сердечно-сосудистые
 - 5.5.2. Метаболические
 - 5.5.3. Легочные
 - 5.5.4. Центральное действие
 - 5.5.5. Сексуальная дисфункция
 - 5.6 Противопоказания
 - 5.7 Лекарственные взаимодействия
 - 5.8 Режим дозирования β -блокаторов
6. Клиническая эффективность и применение
 - 6.1 Острый инфаркт миокарда
 - 6.2. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда
 - 6.3. Острые коронарные синдромы без подъема сегмента ST
 - 6.4. Хроническая, стабильная ишемическая болезнь сердца
 - 6.5. Сердечная недостаточность
 - 6.5.1. Сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией левого желудочка
 - 6.5.2. Острая сердечная недостаточность
 - 6.6. Аритмии
 - 6.6.1. Синусовая тахикардия
 - 6.6.2. Наджелудочковые тахикардии
 - 6.6.3. Тахикардии при синдроме WPW
 - 6.6.4. Трепетание предсердий
 - 6.6.5. Мерцательная аритмия
 - 6.6.5.1. Профилактика
 - 6.6.5.2. Контроль частоты сердечных сокращений
 - 6.6.5.3. Восстановление синусового ритма
 - 6.6.6. Желудочковые аритмии
 - 6.7. Профилактика внезапной сердечной смерти
 - 6.7.1. Острый инфаркт миокарда
 - 6.7.1.1. После острого инфаркта миокарда
 - 6.7.2. Сердечная недостаточность

- 6.7.3. Дилатационная кардиомиопатия
 6.7.4. Гипертрофическая кардиомиопатия
 6.7.5. Пропалс митрального клапана
 6.7.6. Миокардиальные мостики
 6.7.7. Синдром удлиненного интервала QT
 6.7.8. Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия
 6.7.9. Внезапная сердечная смерть при отсутствии патологии сердца
 6.7.10. Другие ситуации

- 6.8. Артериальная гипертензия
 6.9. Диссекция аорты
 6.10. Гипертрофическая кардиомиопатия
 6.11. Профилактическое применение при экстракардиальных хирургических вмешательствах
 6.12. Вазовагальные синкопе
 6.13. β -блокаторы во время беременности
 7. Литература

Список сокращений и условных обозначений

АП	ангиотензин II	ОИМ	острый инфаркт миокарда
АВ	атриовентрикулярный узел	ПЖ	правый желудочек
АД	артериальная гипертензия	ПТ	пароксизмальная тахикардия
АК	антагонисты кальция	СА	синоатриальный узел
АП	ангиопластика	САД	систолическое артериальное давление
АР	адренорецепторы	СВ	сердечный выброс
АТр	агрегация тромбоцитов	СД	сахарный диабет
АТФаза	аденозинтрифосфатаза	СЖК	свободные жирные кислоты
БА	бронхиальная астма	СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ББ	β -адреноблокаторы	СН	сердечная недостаточность
В/в введение	внутривенное введение	ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ВСА	внутренняя симпатомиметрическая активность	СТ	синусовая тахикардия
ВСС	внезапная сердечная смерть	СУ QT	синдром удлиненного интервала QT
ГК	гипертонический криз	ТЗ	триодтиронин общий
ГЛЖ	гипертрофия миокарда ЛЖ	Т4	тироксин общий
ГМК	гладкомышечные клетки	ТАП	тканевой активатор плазминогена
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт	ТЛТ	тромболитическая терапия
ЖТ	желудочковая тахикардия	ТФН	толерантность к физической нагрузке
ЗСН	застойная сердечная недостаточность	ФВ	фракция выброса
иАПФ	ингибитор ангиотензин-превращающего фермента	ФЖ	фибрилляция желудочков
ИБС	ишемическая болезнь сердца	ФК	функциональный класс
ИЗСД	инсулин-зависимый СД	ФН	физическая нагрузка
ИКД	имплантируемый кардиовертер-дефибрилятор	ФП	фибрилляция предсердий
ИРНК	информационная рибонуклеиновая кислота	ФР	факторы риска
КБС	коронарная болезнь сердца	ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
КЖ	качество жизни	ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЛЖ	левый желудочек	ЦНС	центральная нервная система
МА	мерцательная аритмия	ЧСС	частота сердечных сокращений
МИ	мозговой инсульт	ЭКГ	электрокардиограмма
МТ	масса тела	ACC	American College of Cardiology (Американский колледж кардиологии)
НА	норадреналин	АНА	American Heart Association (Американская ассоциация сердца)
ОКС	острый коронарный синдром		

CPG	Committee for Practice Guidelines (Комитет по практическим рекомендациям)	NYHA	New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца)
ЕНН	European Heart House (Европейский дом сердца)	US NRMI-2	US National Registry of Myocardial Infarction 2 (II Национальный регистр инфаркта миокарда США)
ESC	European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов)	WPW-syndrome	Вольфа-Паркинсона-Уайта — синдром преждевременного возбуждения

Предисловие

Цель практических рекомендаций и документов о соглашениях экспертов — представить всю доступную информацию по конкретному вопросу для того, чтобы помочь врачам оценить пользу и риск конкретного диагностического или терапевтического мероприятия и принять клиническое решение в повседневной практике.

В последние годы ESC и другие организации и общества опубликовали большое количество рекомендаций и документов о соглашениях экспертов. Такое изобилие может поставить под сомнение саму идею и качество рекомендаций, которые можно гарантировать при условии, если все эти рекомендации и документы были созданы в условиях принятия решений, не вызывающих сомнений и замечаний. Это — одна из причин, по которой ESC и другие организации выпустили специальное руководство по созданию и публикации рекомендаций и документов о соглашениях.

Несмотря на наличие четко обозначенных стандартов соответствия рекомендаций и документов о соглашениях экспертов высокому качеству, сравнительно недавно выполненный анализ различных руководств и документов, опубликованных в рецензируемых журналах за период 1985–1998 гг, показал, что методические стандарты не соблюдались в подавляющем большинстве случаев. Важно чтобы руководства и рекомендации были представлены в форматах, легких для их интерпретации; четко должны быть обозначены программы по их внедрению.

CPG ESC возглавляет и координирует подготовку новых рекомендаций и документов о соглашениях экспертов, создаваемых различными рабочими, экспертными группами и согласительными комиссиями. Выбранные в эти комиссии эксперты должны в письменной форме представить заявления, в которых отражены все возможные, реальные или потенциальные конфликты интересов. Эти заявления хранятся в ЕНН, штаб-квартире ESC. CPG утверждает разработанные рекомендации и документы о соглашениях или отчеты.

Рабочая группа классифицировала и ранжировала полезность и эффективность рекомендуемых процедур и/или методов лечения, а также уровни доказательности, изложенные в разделах 2 и 3:

2. Классы рекомендаций

Класс I: доказательство и/или общее соглашение свидетельствуют, что данная процедура/лечение является полезной и эффективной.

Класс II: противоречащее доказательство и/или расхождение мнений о пользе эффективности процедуры/метода лечения.

Класс II a: соотношение доказательство/мнение свидетельствует о полезности/эффективности.

Класс II b: соотношение доказательство/мнение свидетельствует о меньшей степени установленной полезности/эффективности.

Класс III*: очевидно или по общему соглашению, лечение не полезно/неэффективно, а в некоторых случаях может быть опасным. (*При классе III применение не рекомендуется ESC).

3. Уровни доказательности

Уровень доказательности A: результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.

Уровень доказательности B: результаты единственного рандомизированного клинического исследования или нерандомизированных исследований.

Уровень доказательности C: соглашение экспертов и/или небольшие исследования.

4. Введение

ББ играют важную роль в лечении ССЗ. В течение многих лет широко используются антиишемические, антиаритмические и антигипертензивные эффекты ББ. Относительно недавно преимущества блокады АР были показаны при СН. Целью настоящего документа является обзор механизмов действия и клинических результатов применения ББ у пациентов с ССЗ.

Члены Рабочей группы по применению ББ при ССЗ были назначены CPG ESC. Проведен поиск и обзор оригинальных статей, опубликованных в рецензируемых и представленных в Medline журналах. Тщательно проанализированы рекомендации, выпущенные ESC, АНА/АСС относительно использования ББ; большинство ранних рекомендаций остались в силе, некоторые были обновлены, а небольшая часть — добавлена, исходя из новейших литературных данных.

В принципе, классификация рекомендаций облегчает их применение. Уровни рекомендаций определяются результатами клинических исследований, проведенных на искусственно отобранных группах больных, которые могут не отражать ситуацию в общей популяции; фактически пациенты, имеющие противопоказания, исключаются из клинических исследований. Наряду с этим один и тот же уровень доказательности может относиться к разным аспектам клинической эффективности: смертности, заболеваемости, симптоматическому улучшению или комбинированным конечным точкам; большей или меньшей эффективности в рамках статистической достоверности; эффект может достигаться немедленно или для его появления, иногда — потери, могут потребоваться годы лечения. Наконец, в каждом индивидуальном случае рекомендованное лечение представляет собой только один из вариантов, притом, что прочие альтернативы могут быть столь же или даже более приемлемыми. Соответствующая информация была включена в этот относительно краткий документ.

Документ, подготовленный рабочей группой, был разослан членам рецензионного комитета, назначенным ESC, и утвержден CPG ESC. Окончательная версия была отправлена в European Heart Journal для формальной рецензии.

Этот документ о соглашении экспертов отражает точку зрения ESC, он был создан после тщательного анализа доступных данных. Специалисты смогут полностью положиться на него при принятии клинического решения. Одновременно использование данного документа не может снять с медицинского работника личную ответственность при выработке адекватного решения в каждом индивидуальном случае с учетом мнения пациента, а, при необходимости, его опекунов.

5. Фармакология

5.1. Определение

Антагонисты β -АР (ББ) селективно связываются с β -АР, результатом чего является их конкурентный и обратимый антагонизм с результатами β -адренергической стимуляции различных органов (таблица 1). Фармакологические эффекты ББ можно предсказать, исходя из знания функции β -АР в различных органах и тканях, в зависимости от активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Например, ББ относительно слабо влияют на ЧСС и сократимость миокарда в покое, но замедляют ЧСС и снижают сократимость миокарда в условиях гиперсимпатикотонии при ФН или стрессе.

Таблица 1

Опосредованные эффекты β_1 - и β_2 -АР

Орган/Ткань	Рецептор	Эффект
Сердце		
•СА узел	β_1, β_2	Увеличение ЧСС
•АВ узел	β_1, β_2	Ускорение проведения
•Предсердия	β_1, β_2	Усиление сократимости
•Желудочки	β_1, β_2	Усиление сократимости, ускорение проведения и усиление автоматизма идиовентрикулярных водителей ритма
Артерии	β_2	Вазодилатация
Вены	β_2	Вазодилатация
Скелетные мышцы	β_2	Вазодилатация, усиление сократимости
Гликогенолиз, захват K^+		
Печень	β_2	Гликогенолиз и глюконеогенез
Поджелудочная железа (β клетки)	β_2	Секреция инсулина и глюкагона
Жировая ткань	β_1	Липолиз
Бронхи	β_2	Бронходилатация
Почки	β_1	Высвобождение ренина
Желчный пузырь и желчные протоки	β_2	Расслабление
Детрузор мочевого пузыря	β_2	Расслабление
Матка	β_2	Расслабление
Желудочно-кишечный тракт	β_2	Расслабление
Нервные окончания	β_2	Усиление высвобождения норадреналина
Паращитовидные железы	β_1, β_2	Секреция паратгормона
Щитовидная железа	β_2	Превращение T_4 в T_3

Таблица 2

Фармакологическая классификация наиболее часто используемых ББ

ББ	ВСА	Жирорастворимость	Периферическая вазодилатация	В/в	Среднесуточные дозировки при пероральном приеме
I. Неселективные ББ ($\beta_1 + \beta_2$)					
Картеолол	+	Низкая			2,5-20 мг 1-2 раза в сутки
Надолол	0	Низкая			40-320 мг 1 раз в сутки
Пенбутолол	+	Умеренная			20-80 мг 1-2 раза в сутки
Пиндолол	++	Высокая			10-40 мг 2 раза в сутки
Пропранолол	0	Высокая		+	40-180 мг 2 раза в сутки
Соталол	0	Низкая		+	
Тимолол	0	Высокая			5-40 мг 2 раза в сутки
II. Селективные ББ (β_1-)					
Ацебутолол	+	Умеренная			200-800 мг 1-2 раза в сутки
Атенолол	0	Низкая		+	25-100 мг 1 раз в сутки
Бетаксолол	0	Умеренная			5-20 мг 1 раз в сутки
Бисопролол	0	Умеренная			2,5-10 мг 1 раз в сутки
Целипролол	+	Умеренная	+		200-600 мг 1 раз в сутки
Эсмолол	0	Низкая		+	Только в/в
Метопролол	0	Высокая		+	50-100 мг 1-2 раза в сутки
Небиволол	0		+		
III. ББ (α_1- и β_1-)					
Буциндолол	+	Умеренная	+		25-100 мг 2 раза в сутки
Карведилол*	0	Умеренная	+		3,125-50 мг 2 раза в сутки
Лабеталол	+	Низкая	+		200-800 мг 2 раза в сутки

Примечание: включены только ББ с доказанной клинической эффективностью, упомянутые в существующих практических рекомендациях, * - некоторые исследования не подтвердили наличие у карведилола α_1 -блокирующей активности при долгосрочном лечении СН [229].

5.2. Классификация ББ

Все ББ можно разделить на неселективные, которые вызывают конкурентную блокаду как β_1 -, так и β_2 -АР, и β_1 -селективные, которые обладают значительно большей аффинностью к β_1 -, чем к β_2 -АР (таблица 2) [1-4]. Селективность, однако, является дозозависимой и значительно снижается или исчезает при назначении больших доз. Парадоксально, некоторые ББ, обладая слабой агонистической реакцией — ВСА, могут блокировать и стимулировать β -АР. Ряд ББ вызывают периферическую вазодилатацию, опосредованную α_1 -блокадой (карведилол, лабеталол), агонизмом с β_2 -АР (целипролол) или неадренергическими механизмами (буциндолол, небиволол). ББ можно разделить на липофильные и гидрофильные.

5.3. Фармакокинетические свойства

Между ББ существуют важные фармакокинетические различия (таблица 1) [1-4].

5.3.1. Липофильные препараты. Липофильные препараты (метопролол, пропранолол, тимолол) быстро и полностью абсорбируются из ЖКТ,

но интенсивно метаболизируются в кишечной стенке и в печени (эффект первого прохождения), в результате чего их биодоступность при пероральном приеме относительно невелика (10-30%). Эти препараты могут кумулировать у пациентов со сниженным печеночным кровотоком (у пожилых, при ХСН, циррозе печени). Липофильные препараты обладают коротким периодом полувыведения (1-5 часов) и легко проникают в ЦНС, в результате чего на фоне их приема относительно часто развиваются побочные эффекты центрального генеза.

5.3.2. Гидрофильные препараты. Гидрофильные препараты (атенолол, эсмолол) плохо всасываются из ЖКТ и выводятся в неизмененном виде или в виде активных метаболитов почками. Они обладают более длительным периодом полувыведения (6-24 часа) и не взаимодействуют с метаболизируемыми в печени препаратами. Они почти не проникают через гемато-энцефалический барьер. Период полувыведения увеличивается при снижении СКФ у пожилых и при почечной недостаточности.

5.3.3. Препараты со сбалансированным клиренсом. Бисопролол мало подвержен эффекту первого прохождения, он проникает в ЦНС и выводится в

равной степени через печень и почки. Карведилол характеризуется низкой биодоступностью при пероральном приеме из-за выраженного эффекта первого прохождения; он связывается с белками плазмы и метаболизируется в печени [4]. Эсмолол — препарат ультракороткого действия; он вводится в/в и быстро гидролизуется эстеразами эритроцитов (время полужизни 9 мин) [5].

5.4. Механизм действия

Механизмы действия ББ разнообразны, не до конца изучены и, вероятно, значительно различаются у отдельных препаратов. Центральную роль играет профилактика кардиотоксического действия катехоламинов [6-8]. Также рассматриваются следующие механизмы:

- Антигипертензивное действие. Реализуется путем уменьшения СВ, ингибирования высвобождения ренина и синтеза А II, блокады пресинаптических α -АР, которые усиливают выделение НА из симпатических нервных окончаний и уменьшают центральные вазомоторные влияния [1-9].
- Антиишемическое действие. ББ уменьшают потребность миокарда в кислороде посредством снижения ЧСС, сократимости миокарда и САД [10]; удлинение диастолы вследствие уменьшения ЧСС может улучшать перфузию миокарда.
- Уменьшение высвобождения ренина, синтеза А II и альдостерона вследствие блокады β_1 -АР юктагломерулярного комплекса почек.
- Позитивное влияние на структуру и функцию ЛЖ, уменьшение его размеров и увеличение ФВ [6-8]. ББ могут улучшать функцию сердца путем:
 - снижения ЧСС с соответствующим удлинением времени диастолического наполнения и коронарной перфузии, осуществляемой в основном в диастолу;
 - снижения потребности миокарда в кислороде;
 - улучшения энергетики миокарда посредством подавления катехоламин-зависимого высвобождения СЖК из жировой ткани;
 - повышения чувствительности β -АР;
 - уменьшения окислительного стресса [1,11,12];
- за счет обусловленного прямыми электрофизиологическими эффектами антиаритмического действия — уменьшение ЧСС, подавление спонтанной активности эктопических водителей ритма, снижение проводимости, увеличение рефрактерного периода АВ узла, ББ уменьшают симпатические влияния и ишемию миокарда, улучшают функцию барорецепторов и предупреждают катехоламин-зависимую гипокалиемию [13];
- среди других механизмов можно упомянуть подавление β -адренергического апоптоза кардиомиоцитов [14], торможение АТр [1], снижение механического напряжения в атеросклеротической бляшке, предотвращение разрыва бляшки,

повышение чувствительности β -АР и изменения в экспрессии миокардиальных генов — повышение концентраций кальциевой АТФазы саркоплазматического ретикула и РНК; иРНК тяжелых цепей α -миозина и уменьшение содержания иРНК тяжелых цепей β -миозина [15]. Наконец, некоторые ББ обладают антиокислительными свойствами и тормозят пролиферацию ГМК сосудистой стенки [4].

5.5. Побочные эффекты

В основном, ББ хорошо переносятся, однако не исключено развитие серьезных побочных эффектов, особенно при назначении больших доз [1,2].

5.5.1. Сердечно-сосудистые. ББ уменьшают ЧСС, активность эктопических водителей ритма и замедляют проводимость, а также удлиняют рефрактерный период АВ узла. За счет этого они могут стать причиной выраженной брадикардии и АВ блокады. Эти эффекты, как правило, развиваются у пациентов с нарушенной функцией СА узла и АВ проведения, редко встречаются при в/в введении у пациентов с ОИМ [16] и при пероральном приеме в связи с ХСН [17]. ББ снижают тканевой кровоток вследствие блокады сосудистых β_2 -АР и несбалансированной стимуляции α -АР сосудов. В результате они могут провоцировать похолодание конечностей и феномен Рейно, а также усугублять симптоматику при тяжелом периферическом атеросклерозе [4]. Тем не менее, у пациентов с наличием периферического и коронарного атеросклероза позитивные влияния ББ имеют важное клиническое значение [18,19]. Перечисленные побочные действия выражены меньше у препаратов с вазодилатирующим эффектом и у β_1 -селективных ББ. ББ могут повышать тонус коронарных артерий, отчасти за счет несбалансированной α -адренергической вазоконстрикции.

5.5.2. Метаболические. У пациентов с ИЗСД (1 типа) неселективные ББ могут маскировать некоторые предупреждающие симптомы гипогликемии (тремор, тахикардия); другие признаки гипогликемии, например потливость, сохраняются. Поэтому, у больных ИЗСД следует отдавать предпочтение селективным ББ. В любом случае, клиническая польза от лечения ББ перевешивает возможный риск, по меньшей мере, после ИМ [20,21]. В одном исследовании было показано уменьшение частоты новых случаев СД на фоне лечения пациентов с СН карведилолом [22].

5.5.3. Легочные. ББ могут вызвать жизнеугрожающий рост сопротивления в дыхательных путях, и они противопоказаны у больных БА или ХОБЛ с выраженным бронхоспастическим компонентом. У некоторых больных ХОБЛ потенциальная польза от назначения ББ может превысить риск ухудшения бронхиальной проводимости. Тем не менее, наличие в анамнезе БА следует считать противопоказанием для назначения любого ББ, в то время как при ХОБЛ

ББ не противопоказаны, за исключением случаев выраженного реактивного компонента [23].

5.5.4. Центральное действие. Центральные эффекты — слабость, головная боль, нарушения сна, бессонница и чрезмерно яркие сновидения, депрессия, реже встречаются при назначении гидрофильных ББ [24]. У некоторых пациентов слабость может быть обусловлена снижением кровотока в скелетных мышцах, у других она развивается за счет центрального действия препарата.

5.5.5. Сексуальная дисфункция. У некоторых пациентов ББ могут стать причиной или усугублять импотенцию и снижение либидо.

После резкой отмены ББ при длительном применении возможно развитие синдрома отмены, включающего АГ, аритмии, утяжеление стенокардии [25,26]. Этот синдром связан с повышением чувствительности β -АР при продолжительном лечении.

5.6. Противопоказания

Противопоказаниями к началу лечения ББ служат БА, клинически значимые гипотензия или брадикардия и тяжелая СН в фазе декомпенсации. Противопоказания могут быть относительными, если потенциальная польза от лечения перевешивает риск неблагоприятных эффектов. ХОБЛ без бронхоспазма и периферический атеросклероз не рассматриваются как абсолютные противопоказания, и у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений назначение ББ может принести суще-

ственную пользу [27,28]. Пациентам с СН и брадикардией из-за синдрома слабости СА узла или АВ блокады II-III степеней может быть полезна профилактическая имплантация искусственного водителя ритма с последующим безопасным назначением ББ, хотя такой подход и не проходил формальных испытаний. СД и перемежающаяся хромота не являются абсолютными противопоказаниями для назначения ББ [21,29-31].

5.7. Лекарственные взаимодействия

ББ могут вступать в фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия с другими препаратами [32]. Соли алюминия, холестирамин и колестипол снижают абсорбцию ББ. Этанол, фенитоин, рифампицин и фенобарбитал, а также курение способствуют индукции печеночных ферментов, уменьшают плазменные концентрации и периоды полувыведения липофильных ББ. Циметидин и гидралазин могут повышать биодоступность пропранолола и гидралазина за счет снижения печеночного кровотока. С осторожностью ББ должны назначаться больным, которые принимают верапамил, дилтиазем и многие другие противоаритмические средства, которые в состоянии подавлять функцию СА узла или АВ проводимость. Между ББ и другими антигипертензивными препаратами часто наблюдается аддитивное действие в отношении АД. Индометацин и другие нестероидные, противовоспалительные лекарства снижают антигипертензивный эффект ББ.

Таблица 3

Дозировки ББ при в/в введении

Препарат	Нагрузочная доза	Поддерживающая доза
Атенолол	5 + 5 мг	50-100 мг/сутки перорально
Эсмолол	0,5 мг/кг в течение 1-5 минут	0,05-0,3 мг/кг/мин
Лабеталол	20 мг за 2 минуты	2-10 мг/мин
Метопролол	2,5-5 мг болюсно за 2 минуты, до 3 раз	25-100 мг каждые 12 часов перорально
Пропранолол	0,15 мг/кг	0,1-0,2 мг/кг/мин или 80-240 мг/сутки перорально

Таблица 4

Рекомендации по применению ББ при ОИМ

Условия/показания	Класс	Уровень	Источник
<i>В/в введение</i>			
Для купирования ангинозных болей	I	B	33, 34
Для лечения АГ и СТ	I	B	33
Первичная профилактика ВСС	I	B	35
Устойчивая ЖТ	I	C	33
Наджелудочковые тахикардии	I	C	33, 34
Для ограничения размера некроза	II a	A	33
Все пациенты без противопоказаний	II b	A	33
<i>Пероральный прием</i>			
Все пациенты без противопоказаний	I	A	33, 34

5.8. Режим дозирования ББ

Адекватный режим дозирования ББ зависит от клинического статуса больного и свойств выбранного препарата. В таблице 2 представлены среднесуточные дозировки для перорального приема при АГ и стенокардии. В таблице 3 представлены средние рекомендуемые дозы для в/в введения.

6. Клиническая эффективность и применение

Положительное влияние ББ и клинические показания для их применения четко обозначены для многих ССЗ; их назначение во многих клинических ситуациях давно стало общепринятым. В отсутствие противопоказаний и при соблюдении адекватного режима дозирования применение ББ безопасно. С целью профилактики синдрома отмены следует избегать резкой отмены ББ. В сомнительных случаях рекомендуется консультация специалиста.

Польза от лечения ББ хорошо доказана при нижеследующих заболеваниях.

6.1. ОИМ

Во время острой фазы ИМ пероральное назначение ББ показано всем пациентам при отсутствии противопоказаний (класс I, уровень доказательности A); в/в введение — при резистентном к опиатам болевом синдроме, рецидивировании ишемии, для лечения АГ, тахикардии и аритмий (таблица 4) [33–35].

ББ ограничивают размер ИМ, сокращают частоту жизнеугрожающих аритмий, купируют боли и снижают смертность, включая ВСС [36–43]. Два крупных исследования особенно показательны в плане использования ББ в первые часы ОИМ. В исследовании ISIS-1 (The First International Study of Infarct Survival) [40] пациенты со сроками ОИМ ≤ 12 часов, были рандомизированы на группу, получавшую атенолол (в/в с последующим пероральным приемом в течение 7 дней) и группу обычного лечения. Прием атенолола достоверно снижал смертность к 7 суткам (3,7% vs 4,6%, что эквивалентно 6 спасенным жизням на 1 тыс. леченных). Снижение смертности было в основном связано с уменьшением частоты разрывов миокарда и прослеживалось уже к концу 1 суток; тенденция сохранялась через 1 месяц и через год. В другом, крупном исследовании MIAMI (Metoprolol in

Myocardial Infarction) [42], в/в введение метопролола с последующим пероральным приемом не привело по сравнению с плацебо к достоверному снижению смертности на 15 суток (4,3%–4,9%, нд). Мета-анализ 28 ранних исследований в/в введения ББ [43] выявил абсолютное снижение краткосрочной летальности с 4,3% до 3,7% (7 спасенных жизней на 1 тыс. леченных). Этот достоверный, относительно небольшой выигрыш был продемонстрирован на дореperфузионном этапе. Похожие результаты получены в недавнем мета-анализе 52 исследований, большая часть которых включала небольшое число пациентов [44].

Два рандомизированных исследования с в/в введением ББ были проведены после повсеместного распространения реперфузии при ОИМ [45,46], но общее число событий в них слишком мало, чтобы достичь статистической значимости. В исследовании TIMI-II (The second Thrombolysis in Myocardial Infarction trial) [45] пациенты после ТЛТ рандомизировались на группу раннего в/в введения с последующим пероральным назначением метопролола и группу его перорального приема после 6 суток. Частота повторных ИМ и рецидивов ишемии была меньше при раннем назначении ББ. В случае начала лечения в первые 2 часа от развития ОИМ, снизилась частота комбинированной конечной точки смерть/повторный ИМ. Согласно данным US NR MI-2 (2-го Национального Регистра по Инфаркту Миокарда США) [47] немедленное назначение ББ больным после введения ТАП уменьшает частоту внутричерепных кровоизлияний, хотя этот выигрыш и невелик (0,7% и 1,0%; 3 пациента на 1 тыс. леченных). Однако ретроспективный анализ результатов исследования GUSTO-1 (The first Global utilization of streptokinase and t-PA for occluded coronary arteries trial) и систематическое изучение имеющихся данных не позволяют рекомендовать рутинное раннее в/в назначение ББ [33,44,48], во всяком случае, при ТЛТ или первичной чрескожной АП. Исходя из результатов, полученных в сравнительно новых исследованиях PAMI (Primary Angioplasty in AMI), Stent-PAMI, Air-PAMI и CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications), назначение ББ до первичной чрескожной АП, по-видимому, может снизить смертность [49–51].

Таблица 5

Рекомендации по применению ББ для вторичной профилактики после ОИМ

Условия/показания	Класс	Уровень	Источник
Все пациенты без противопоказаний, неопределенно долго	I	A	33, 34, 52–57
Для повышения выживаемости	I	A	33, 52–53
Для профилактики повторных ИМ	I	A	33, 52–53
Первичная профилактика ВСС	I	A	35
Профилактика/лечение поздних желудочковых аритмий	II a	B	33, 35

6.2. Вторичная профилактика после ИМ

Длительный (неопределенно долгий) пероральный прием ББ рекомендован всем пациентам, пережившим ОИМ и не имеющим в настоящее время противопоказаний (класс I, уровень доказательности A) (таблица 5) [33–35,52–58]. В реальной практике ББ недостаточно широко используются в этой ситуации [52–60].

Несколько крупных, продолжительных исследований, совокупно включавших > 35 тыс. постинфарктных больных, показали, что назначение ББ улучшает выживаемость на 20–25% за счет снижения частоты смертей от ССЗ, ВСС и повторных ИМ [43,44,49,61–66]. Положительные результаты были получены в работах, сравнивающих пропранолол, метопролол, тимолол, ацебутолол и карведилол с плацебо. Напротив, в исследованиях с альпренололом, атенололом, окспренололом и ксаметеролом никакой пользы продемонстрировать не удалось [44]. Мета-анализ 82 рандомизированных исследований, из них 31 — с длительным сроком наблюдения, убедительно свидетельствует в пользу длительного приема ББ с целью снижения заболеваемости и смертности после ОИМ даже при сопутствующем назначении аспирина, фибринолитиков или иАПФ [44]. Лечение ББ позволяет уменьшить ежегодную смертность у 100 постинфарктных больных на 1,2 смертей; иными словами, чтобы избежать одной смерти около 84 пациентов должны принимать ББ в течение года [44]. Аналогично, частота повторных ИМ в течение года снижается на 0,9 на 100 леченных больных, что эквивалентно необходимости лечить 107 пациентов в течение 1 года для того, чтобы избежать одного повторного, нефатального ИМ. При ретроспективном анализе исследования The Cooperative Cardiovascular Project с включением >200 тыс. больных ИМ, применение ББ ассоциировалось со снижением смертности, независимым от возраста, расовой принадлежности, наличия патологии легких, СД, величины АД, ФВ ЛЖ, ЧСС, функции почек и характера лечения на госпитальном этапе (включая реваскуляризацию миокарда) [21].

В исследовании ВНАТ (Beta-blocker Heart Attack Trial) [61] пациенты на 5–21 сутки от начала ОИМ были рандомизированы на группы пропранолола и плацебо, средний срок наблюдения составил 2 года, при этом смертность удалось снизить на 25% (7% vs 9,5%) — 25 спасенных жизней на 1 тыс. лечен-

ных. В Норвежском исследовании [62] больные на 7–28 сутки от начала ОИМ были рандомизированы на прием тимолола или плацебо; за 25-месячный период наблюдения смертность снизилась с 9,8% до 7,2% (26 жизней на 1 тыс. леченных). Число случаев ВСС и повторных ИМ также достоверно снизилось. Интересно, что положительное влияние тимолола на выживаемость сохранялось и через 6 лет [63]. В исследовании Hjalmarson A, et al. 1981 [64] метопролол назначали сначала в/в, а затем перорально, это снизило смертность к 90 дню на 26%. В исследовании APSI (Acebutolol et Prévention Secondaire de l'Infarctus), опубликованном Boissel JP, et al. 1990 [65], ББ также достоверно снизили смертности на 48%. В исследовании CAPRICORN (Carvedilol Post Infarct Survival Control In Left Ventricular Dysfunction), в которое были включены больные на 2–21 сутки после ОИМ со сниженной ФВ и принимавшие иАПФ, общая смертность была ниже в группе карведилола, чем в группе плацебо (12% vs 15%) [66]. Достоверное снижение смертности на фоне лечения ББ при СН и результаты исследования CAPRICORN свидетельствуют в пользу назначения этих препаратов у пациентов с высоким риском — дисфункцией ЛЖ или клинически выраженной СН, после ОИМ, даже в случаях терапии по современным стандартам: реперфузионная терапия, иАПФ.

Хотя положительное влияние ББ продемонстрировано в широкой популяции постинфарктных больных [21,30,67], наибольших результатов долгосрочное лечение ББ позволяет достичь у пациентов с высоким риском — после крупноочаговых или передних ИМ, в то время как необходимость их назначения больным с низким риском и благоприятным долгосрочным прогнозом (молодые, пациенты с реваскуляризацией миокарда, не переносившие ранее ОИМ, без резидуальной ишемии и желудочковых нарушений ритма, с нормальной функцией ЛЖ), все еще обсуждается. Больным хронической, стабильной ИБС и атеросклерозом других локализаций (каротидным) может быть полезна комбинация статинов и ББ [68]. При СД назначение ББ представляется более эффективным, чем при его отсутствии, а риск осложнений незначителен [69]. Польза от применения ББ продемонстрирована и в других группах больных с высоким риском, включая пациентов с поздними желудочковыми аритмиями, постинфарктной ишемией, ИМ с Q-зубцом и без него, у пожилых [21,67]. И хотя раньше считали, что наличие относительных противопоказаний у неко-

Таблица 6

Рекомендации по применению ББ при ОКС без подъема сегмента ST

Условия/показания	Класс	Уровень	Источник
Непосредственная эффективность, лечение ишемии	I	B	70–72
Непосредственная эффективность, профилактика ОИМ	I	B	70, 71
Долгосрочная вторичная профилактика	I	B	70, 71

торых пациентов может препятствовать лечению ББ, согласно новым данным, польза от их назначения — снижение смертности и частоты повторных ИМ может перевешивать возможный риск, даже у больных с ИЗСД, ХОБЛ, тяжелым атеросклерозом артерий нижних конечностей, длиной интервала RR до 0,24 сек и умеренной левожелудочковой СН [21]. Необходимо, однако, помнить, что такие пациенты требуют пристального наблюдения и вмешательства в случае развития побочных эффектов [34].

6.3. ОКС без подъема сегмента ST

Больным с ОКС без подъема сегмента ST ББ необходимо назначать как можно раньше с целью лечения ишемии и профилактики первичного или повторного ОИМ (класс I, уровень доказательности В) [65-67]. По истечении острого периода всем пациентам показан долгосрочный прием ББ с целью вторичной профилактики (класс I, уровень доказательности А) (таблица 6) [70,71].

Число рандомизированных исследований, посвященных использованию ББ при нестабильной стенокардии и ИМ без Q-зубца, невелико [73-75], а введение новой терминологии (ОКС без подъема сегмента ST) еще больше затрудняет анализ их возможных эффектов. Поэтому существующие рекомендации основаны на небольших исследованиях, посвященных нестабильной стенокардии, а также на экстраполяции данных, полученных у больных ИМ с подъемом сегмента ST и стабильных постинфарктных больных с ишемией. Действительно, плацебо-контролируемые исследования, посвященные лечению ББ нестабильной стенокардии, немногочисленны. По результатам мета-анализа назначение ББ привело к относительному снижению риска развития ОИМ на 13% [76]. Несмотря на то, что в этих относительно небольших работах не было показано никакого влияния ББ на выживаемость при нестабильной стенокардии, более крупные, рандомизированные исследования, посвященные применению ББ при остром или недавнем ИМ, продемонстрировали достоверное снижение смертности [43,44]. Ретроспективный анализ исследования The Cooperative Cardiovascular Project [21] зафиксировал

относительное снижение риска смерти у пациентов с неQ-образующим ИМ, леченных ББ. Объединенные данные по 2894 больным с ОКС, включенным в 5 рандомизированных, контролируемых исследований, посвященных абиксимабу при интервенционных вмешательствах, продемонстрировали сокращение смертности на фоне лечения ББ к 30 и 60 дням [77]. В настоящее время отсутствует информация о большей эффективности и предпочтительности какого-либо отдельного ББ при нестабильной стенокардии; целевым уровнем ЧСС при пероральном приеме следует считать 50-60 ударов в минуту. У пациентов с высоким риском следует отдавать предпочтение в/в введению препаратов (класс II, уровень доказательности В) [70,71]. ББ повышают тонус коронарных артерий и, следовательно, противопоказаны при вазоспастической стенокардии без гемодинамически значимого коронарного атеросклероза [78].

6.4. Хроническая, стабильная ИБС

Все больные хронической, стабильной ИБС должны длительно лечиться ББ с целью терапии ишемии, профилактики ИМ и улучшения выживаемости. Эта рекомендация относится к классу I, уровню доказательности А у постинфарктных больных и классу I, уровням доказательности А, В и С соответственно, в отношении ишемии, профилактики ИМ и улучшения выживаемости у пациентов, никогда не переносивших ОИМ (таблица 7) [33,34,52,53,57,72,79]. ББ необходимо рассматривать как препараты первого выбора у больных стабильной стенокардией и другими эквивалентами ишемии, АГ, постинфарктным кардиосклерозом и со снижением функции ЛЖ [53,57,58,79]. К сожалению, они назначаются не так широко, как следовало бы [80].

ББ высокоэффективны в лечении стенокардии напряжения, при этом они повышают ТФН [81-87], уменьшают число или полностью убирают эпизоды ишемии миокарда как болевые, так и бессимптомные [85, 88-91]. Между различными ББ не выявлено четких клинических различий. Между ББ и АК также не обнаружено клинически значимых отличий в отношении антиишемической эффективности [92-

Таблица 7

Рекомендации по применению ББ при хронической, стабильной ИБС

Условия/показания	Класс	Уровень	Источник
При наличии инфаркта в анамнезе			
Для улучшения выживаемости	I	A	33-35, 52, 53
Для профилактики повторных ИМ	I	A	33, 72
Для предупреждения/лечения ишемии	I	A	33-35, 52, 53
Без предшествующего ИМ			
Для улучшения выживаемости	I	C	33-35, 52, 53
Для профилактики повторных ИМ	I	B	33, 79
Для предупреждения/лечения ишемии	I	A	33, 52, 53

95]. Комбинации ББ с нитратами могут быть более эффективны, чем монотерапия одним из этих классов препаратов [96]. ББ можно также комбинировать с дигидропиридинами [97-101], однако их назначение вместе с верапамилом и дилтиаземом повышает риск развития брадикардии и АВ блокады.

По возможности перед проведением диагностических нагрузочных проб у больных с подозрением на наличие КБС ББ и др. антиишемические препараты следует временно отменить за 4 периода полувыведения (обычно ~ 48 часов) [102]. Для профилактики синдрома отмены ББ следует отменять постепенно [26,103].

Влияние ББ на прогноз у пациентов со стабильной стенокардией в больших исследованиях специально не изучалось, и большая часть имеющихся данных была получена до появления ТЛТ, когда реваскуляризация миокарда проводилась относительно редко. Тем не менее ~1/3 пациентов, включенных в исследования по использованию ББ у постинфарктных больных, имела в анамнезе стенокардию. По результатам исследования The β -blockers pooling project [67] — объединенные данные по всем ББ, у больных, леченных ББ, отмечали высокодостоверное снижение смертности, поэтому было принято считать, что ББ способны снижать смертность, особенно за счет ВСС, и заболеваемость ИМ даже среди больных, никогда не переносивших ОИМ [53,57,79].

Эффективность ББ при стабильной стенокардии без предшествующего ИМ или АГ изучалась в нескольких рандомизированных, контролируемых исследованиях. В исследовании TIBET (The Total Ischaemic Burden European Trial) [104] не было обнаружено никакого различия между атенололом и нифедипином, равно как и в исследовании APSIS (The Angina Prognosis Study in Stockholm) [105], где клинические результаты были сходными у пациентов, получавших метопролол и верапамил. В исследовании ASIST (The Atenolol Silent Ischaemia Study) [91] атенолол по сравнению с плацебо у пациентов с нетяжелой стенокардией уменьшал частоту ишемических эпизодов к 6 неделе, а после 1 года наблюдали улучшение в плане комбинированных сердечно-сосудистых конечных точек. В исследовании

TIBBS (Total Ischaemic Burden Bisoprolol Study) [106] бисопролол более эффективно, чем нифедипин, снижал частоту и продолжительность ишемических эпизодов у больных стабильной стенокардией. В исследовании IMAGE (The International Multicenter Angina Exercise Trial) [107] метопролол оказался более эффективным, чем нифедипин при стенокардии напряжения.

6.5. Сердечная недостаточность

Всем больным со стабильно протекающей мягкой, умеренной и тяжелой СН ишемического или неишемического генеза и со сниженной ФВ ЛЖ, чей функциональный статус соответствует II-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), при отсутствии противопоказаний следует назначать ББ (класс I, уровень доказательности A) [55,108]. Пациентам со сниженной систолической функцией ЛЖ в результате ОИМ, вне зависимости от наличия клинических симптомов СН, показан долгосрочный прием ББ дополнительно к иАПФ с целью улучшения выживаемости (класс I, уровень доказательности A) [55,108]. Наконец, ББ следует рекомендовать пациентам с СН и сохраненной систолической функцией ЛЖ (класс II а, уровень доказательности C) [108] (таблица 8). У больных с СН ББ используются недостаточно [109].

Клиническая эффективность ББ у пациентов с СН и сниженной систолической функцией ЛЖ была продемонстрирована в ряде небольших работ и нескольких крупных, проспективных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях с участием в общей сложности >15 тыс. пациентов [110-125]. Плацебо-контролируемые исследования по изучению выживаемости на фоне терапии карведилолом [66,116,119,125], бисопрололом [121] и метопрололом [122,123] выявили долгосрочное снижение общей смертности, смертности от ССЗ, частоты ВСС и смерти от прогрессирования СН у пациентов с II-IV ФК по NYHA. В этих исследованиях лечение ББ по сравнению с плацебо также ассоциировалось с меньшей частотой госпитализаций (всех, в связи с ССЗ и СН), оптимизировало функциональный статус больных и замедляло прогрессирование СН. Они были эффективны у различных больных независимо

Таблица 8

Рекомендации по применению ББ при ХСН

Условия/показания	Класс	Уровень	Источник
У всех стабильных пациентов с клинически выраженной СН и ФК II-IV, сниженной ФВ ЛЖ (с целью улучшения выживаемости)	I	A	55,108
Бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ после ОИМ	I	A	55,108
Бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ без ОИМ в анамнезе	I	B	55
ХСН с сохраненной систолической функцией (для снижения ЧСС)	II а	C	108
Острая компенсированная СН после ОИМ	II а	B	135
Стабильные больные после эпизода острой декомпенсации ХСН	I	A	135

Практические рекомендации по применению ББ при СН [133 с изменениями]

Кому показан прием ББ		
• Всем больным со стабильной, хронической СН • При отсутствии противопоказаний (гемодинамически значимая гипотензия или брадикардия, БА)		
Что следует обещать		
Лечение носит в основном профилактический характер и направлено на снижение смертности и частоты повторных госпитализаций, однако у некоторых пациентов возможно также симптоматическое улучшение.		
Когда начинать		
• Отсутствуют физикальные признаки задержки жидкости (на фоне диуретиков) • На фоне приема иАПФ, если они не противопоказаны • У стабильных больных, в условиях стационара или амбулаторно • Больные с IV ФК по NYHA/тяжелой ЗСН должны быть предварительно проконсультированы со специалистом • Пересмотрите прочие назначения. Следует избегать верапамила, дилтиазема, антиаритмических и нестероидных противовоспалительных препаратов.		
Какие ББ		
• Бисопролол, карведилол и метопролол		
Дозировка		
• Начинать с малых доз • Постепенно увеличивайте дозу. Нельзя удваивать дозу чаще, чем раз в 2 недели • Постарайтесь дойти до целевой дозы, или, с учетом переносимости, до максимально возможной		
	Стартовая доза	Целевая доза
Бисопролол	1,25 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки
Карведилол	3,125 мг 2 раза в сутки	25-50 мг 2 раза в сутки
Метопролол CR/XL	12,5-25 мг 1 раз в сутки	200 мг 1 раз в сутки
Мониторинг		
• Следите за возможным появлением признаков СН, задержки жидкости, гипотензии и брадикардии • Обучите пациентов ежедневному взвешиванию и увеличению дозы диуретиков при увеличении МТ		
Возможные проблемы и их решение		
• Снижать дозу или отменять ББ целесообразно только в том случае, если прочие меры по устранению симптомов/побочных эффектов не дали результата • После стабилизации пациента всегда следует попытаться возобновить прием ББ и/или увеличить его дозу • В сомнительных случаях посоветуйтесь со специалистом		
Субъективно ощущаемая гипотензия (слабость, головокружение и/или спутанность сознания)		
• Пересмотрите необходимость приема нитратов, АК и других вазодилататоров • При отсутствии признаков застоя попытайтесь уменьшить дозу диуретиков		
Усугубление исходной симптоматики (усиление одышки, слабости, отеков, увеличение МТ)		
• Увеличьте вдвое дозу диуретика и/или иАПФ • Временно снизьте дозу ББ, если увеличение дозы диуретика не дает результата • Вновь осмотрите пациента через 1-2 недели; при отсутствии улучшения посоветуйтесь со специалистом • При значительном ухудшении уменьшите дозу ББ вдвое • Отмените ББ (необходимость в этом возникает редко; посоветуйтесь со специалистом)		
Брадикардия		
• ЭКГ для исключения развития блокады • При развитии тяжелой брадикардии, или появлении АВ блокады, или синдрома слабости СА узла вскоре после начала терапии ББ следует иметь в виду профилактическую имплантацию искусственного водителя ритма • Пересмотрите необходимость приема прочих урежающих ЧСС препаратов, например, дигоксина, амиодарона, дилтиазема; снизьте их дозы или отмените их • Снижьте дозу ББ. Необходимость в полной отмене возникает редко.		
Тяжелая декомпенсация СН, отек легких, шок		
• Госпитализируйте пациента • Отмените ББ при потребности в инотропной поддержке или клинически значимой гипотензии/брадикардии • При наличии потребности в инотропной поддержке предпочтительным препаратом может быть левосимендан		

от возраста, пола, исходных ФК, ФВ ЛЖ, этиологии СН (ишемическая или неишемическая), наличия или отсутствия СД. Исключение составили представители черной расы, т.к. в исследовании BEST (The Beta-blocker Evaluation of Survival Trial) назначение ББ при СН больным этой этнической группы оказалось бесполезным [126]. В более мелких, контролируемых исследованиях на фоне терапии ББ улучшались функция ЛЖ [115–127], ТФН [114], а также клиническая картина и КЖ [17] но эти эффекты ББ обычно имели пограничную статистическую значимость и прослеживались не во всех работах [128].

В исследовании CIBIS-2 (The second Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) [121] больные с клинически выраженной СН III-IV ФК по NYHA, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, получавшие стандартное лечение — иАПФ и диуретики, были рандомизированы на группы бисопролола и плацебо; период наблюдения в среднем составил 1,3 года. Исследование было прекращено раньше намеченного срока из-за статистически достоверного снижения смертности на фоне бисопролола — 11,8% vs 17,3% (55 спасенных жизней на 1 тыс. леченных; для того, чтобы спасти 1 жизнь, необходимо лечить 18 человек в течение 1,3 года). В группе бисопролола по сравнению с плацебо также было достоверно меньше случаев ВСС (3,65% vs 6,3%). Эффективность лечения не зависела от тяжести СН и ее этиологии.

В исследовании MERIT-HF (The Metoprolol Randomised Intervention Trial) [122] пациенты с ХСН II-IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, состояние которых предварительно было стабилизировано на фоне оптимальной стандартной терапии, были рандомизированы на группы метопролола CR/XL и плацебо. Это исследование также прекратили раньше намеченного срока по рекомендации независимого комитета безопасности; средний срок наблюдения составил 1 год. Общая смертность на фоне метопролола была ниже, чем в группе плацебо — 7,2% vs 11,0% (38 спасенных жизней на 1 тыс. леченных; для того, чтобы спасти 1 жизнь, необходимо было лечить 28 человек в течение 1 года). Одновременно было отмечено снижение частоты ВСС на 41% и смертности от прогрессирования СН на 49%.

В исследовании COPERNICUS (The Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival Study) [124] больные с симптомами СН в покое или при минимальных ФН, клинически оптимальным водным балансом и ФВ ЛЖ $< 25\%$ после рандомизации получали карведилол или плацебо в течение в среднем 10,4 месяцев. Это исследование также закончилось досрочно в связи с достижением достоверного снижения смертности: кумулятивный риск смерти к 1 году составил 18,5% в группе плацебо и 11,4% в группе карведилола (71 спасенная жизнь на 1 тыс. леченных; для того, чтобы спасти 1 жизнь, необходимо лечить 18 человек в течение 10,4 месяцев). Как и в предыдущих исследованиях,

зафиксировано снижение частоты госпитализаций и ВСС. При ретроспективном анализе результатов исследований CIBIS-2 и MERIT-HF, касающихся пациентов с ФВ ЛЖ $< 25\%$ и III-IV ФК по NYHA, были получены похожие результаты [121, 129].

В исследовании CAPRICORN [66] пациенты с ФВ $< 40\%$ вскоре после ОИМ рандомизировались на группы карведилола и плацебо. По истечении среднего периода наблюдения в 1,3 года отличия в пользу применения ББ отмечались только по показателю общей смертности (12% vs 15%), частота повторных госпитализаций в двух группах достоверно не различалась.

В исследовании BEST [130] пациенты с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ были рандомизированы в группы буциндолола и плацебо. Исследование было завершено досрочно из-за отсутствия достоверного влияния на общую смертность через 2 года наблюдения — 33% и 30% соответственно, в группах плацебо и буциндолола ($p=0,16$). Тем не менее, риск смерти от ССЗ, что служило вторичной конечной точкой, был меньше в группе буциндолола (ОР 0,86; 0,74–0,99), равно как и частота повторных госпитализаций из-за прогрессирования СН. При анализе результатов улучшение выживаемости отмечали у пациентов, не относящихся к черной расе.

В целом, при II-III ФК по NYHA, иными словами, при легкой или умеренной ХСН (по данным MERIT-HF) для предотвращения одной смерти необходимо лечить ББ 28 больных в течение 1 года, а для предотвращения 1 смерти или повторной госпитализации 16 больных; при умеренной или тяжелой ХСН III-IV ФК (по результатам COPERNICUS), эти показатели равны 18 и 13 соответственно.

Несмотря на то, что сокращение смертности и частоты госпитализаций при ХСН было показано на примере нескольких ББ, общность этого эффекта для всего класса препаратов не доказана. Например, отсутствовало влияние на выживаемость буциндолола (BEST) [130], хотя его прием ассоциировался со снижением смертности от ССЗ и частоты ИМ [131]. Прямое сравнение двух разных ББ — метопролола и карведилола, послужило целью исследования COMET (The Carvedilol Or Metoprolol European Trial) [132]. В нем пациенты с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ получали карведилол — доза титровалась до 25 мг 2 раза в сутки, или метопролол до 50 мг 2 раза в сутки. По истечении среднего периода наблюдения продолжительностью 58 месяцев общая смертность была ниже в группе карведилола — 34% vs 40% (ОР 0,83; ДИ 0,74–0,93), что эквивалентно необходимости лечить 59 человек, чтобы сохранить одну жизнь; такие результаты прослеживались во всех подгруппах больных. Различия в частоте повторных госпитализаций между двумя препаратами отсутствовали. Результаты этого исследования позволяют предположить, что карведилол превосходит метопролол по своей способности продлевать жизнь боль-

ным СН. Однако необходимо отметить, что в этой работе был использован другой препарат метопролола, чем в исследовании MERIT-HF (тартрат, а не пролонгированный сукцинат), а также была ниже его целевая доза (50 мг 2 раза в сутки, а не 100 мг 2 раза в сутки, что эквивалентно 130 мг/сут тартрата). В любом случае, исследование COMET продемонстрировало, что выбор ББ и его дозировки существенно влияют на прогноз у больных с СН. Поэтому, только бисопролол, метопролол, в применявшихся в MERIT-HF форме и дозировке, и карведилол могут быть рекомендованы для лечения больных СН.

Необходимы дальнейшие исследования для уточнения эффективности ББ у отдельных демографических групп, таких как пожилые (>75 лет), некоторые этнические и расовые общности, у больных с МА. В исследовании SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) изучается эффективность ББ (небиволол) у пожилых пациентов с СН; другое исследование, CIBIS-3, предлагает назначать бисопролол первым с последующим добавлением иАПФ.

Поскольку действие ББ может быть двухфазным, и долгосрочному улучшению может предшествовать эпизод ухудшения, лечение ББ следует назначать под тщательным контролем. Начинать надо с малых доз, постепенно повышая их до доказавших свою эффективность в больших клинических исследованиях. Титрование дозы зависит от индивидуальной реакции пациента. ББ могут вызвать избыточные гипотензию и брадикардию, временно угнетать сократимость миокарда и усугублять СН. Кроме того, ББ могут провоцировать начало или очередное обострение БА и способствовать периферической вазоконстрикции. В таблице 9 изложена рекомендованная методика лечения ББ, перечислены противопоказания. Детализированные практические рекомендации по применению ББ при СН содержатся в специальной литературе [133].

6.5.1. СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Информации, касающейся возможной эффективности ББ у пациентов с СН и сохраненной систолической функцией ЛЖ, в настоящее время недостаточно. Поэтому рекомендации по применению ББ у таких больных носят чисто эмпирический характер и основаны главным образом на теоретической пользе от уменьшения ЧСС и профилактики ишемии миокарда.

6.5.2. Острая СН. Рандомизированных, клинических исследований по изучению действия ББ при острой СН с целью купирования этого тяжелейшего состояния не проводилось. В Гетенбургском исследовании терапия метопрололом в/в, а затем перорально в течение 3 месяцев или плацебо начиналась вскоре после развития ОИМ. В группе метопролола реже появлялись симптомы СН, а у пациентов с признаками застоя в малом круге (хрипы в нижних отделах легких и/или потребность во в/в введении

фуросемида) на фоне метопролола уменьшались смертность и заболеваемость [134]. В исследовании COPENICUS назначение ББ вскоре после острой декомпенсации ХСН приводило к долгосрочному снижению смертности [124]. В исследовании CAPRICORN прогноз у больных СН или снижением сократительной функции ЛЖ, рандомизированных вскоре после ОИМ, также улучшался на фоне лечения ББ [66]. Согласно рекомендациям ESC по острой СН [135], у пациентов с клиническими признаками острой декомпенсации ББ следует назначать с осторожностью, за исключением тех случаев, когда имеются только хрипы в нижних отделах легких. У таких пациентов при наличии продолжающейся ишемии и тахикардии возможно в/в применение метопролола (класс II b, уровень доказательности C). Больным ИМ, осложненным острой СН, после стабилизации состояния показано раннее начало терапии ББ (класс II a, уровень доказательности B). У пациентов с ХСН ББ необходимо использовать после стабилизации состояния, обычно через 4 дня после эпизода декомпенсации (класс I, уровень доказательности A). Начинать следует с небольшой дозы бисопролола, карведилола или метопролола и постепенно титровать ее до целевой, доказавшей свою эффективность в больших клинических исследованиях. Скорость титрования дозы зависит от индивидуальной реакции пациента. В случае госпитализации по поводу нарастания симптоматики СН отменять ББ обычно не следует, за исключением случаев, требующих инотропную поддержку. При появлении признаков возможной передозировки (брадикардия и гипотензия) следует уменьшить их дозу.

6.6. Аритмии

(таблица 10)

6.6.1. Синусовая тахикардия. Синусовая тахикардия не является первичным нарушением ритма, и лечение должно быть направлено на вызвавшую ее причину. У некоторых больных для урежения ЧСС возможно использование ББ [136,137] (класс I, уровень доказательности C), например, когда тахикардия субъективно плохо переносится больным. Они особенно показаны при наличии тревожности, после ИМ, при СН, гипертиреозе и при гипердинамическом типе кровообращения (симптакотония) [137,138]. У больных с феохромоцитомой ББ эффективно снижают тахикардию, но при монотерапии могут спровоцировать ГК вследствие несбалансированной стимуляции α -АР и опосредованной ими вазоконстрикции [139].

6.6.2. Наджелудочковые тахикардии. ББ эффективно подавляют предсердную экстрасистолию и очаговую предсердную тахикардию; при последней они могут как урежать ЧСС, так и способствовать восстановлению синусового ритма, а также предупреждать его повторные срывы, которые во

Таблица 10

Рекомендации по применению ББ при нарушениях ритма сердца

Условия/показания	Класс	Уровень	Источник
Суправентрикулярные нарушения ритма:			
Синусовая тахикардия	I	C	137
Предсердная очаговая (фокусная) тахикардия, с целью кардиоверсии	II a	C	137
Предсердная очаговая (фокусная) тахикардия, для профилактики рецидивов	I	B	137
АВ реципрокная тахикардия	I	C	137
Очаговая тахикардия из АВ соединения	II a	C	137
Непароксизмальная тахикардия из АВ соединения	II a	C	137
Клинически значимые нарушения ритма при синдроме WPW	II a	C	137
Трепетание предсердий			
Контроль ЧСС при плохой субъективной переносимости	II a	C	137
Контроль ЧСС при хорошей субъективной переносимости	I	C	137
Фибрилляция предсердий (ESC/АНА/ACC)			
Профилактика (после ОИМ, при СН, АГ, экстракардиальных хирургических вмешательствах, после кардиоверсии)	I	A	136
Контроль ЧСС при постоянной форме	I	B	136
Контроль ЧСС при пароксизме	I	A	136
С целью кардиоверсии	II a	B	136
Контроль ЧСС в комбинации с дигоксином	II a	A	136
Контроль ЧСС при декомпенсации СН	II b	C	136
Желудочковые нарушения ритма			
Лечение аритмий в остром периоде ОИМ	I	A	33
Лечение аритмий после завершения острого периода ИМ	I	A	33, 35, 52, 56, 57
Профилактика ВСС при СН и после ИМ	I	A	137

многих случаях являются результатом гиперсимпатикотонии [140], например, после хирургических вмешательств (класс I, уровень доказательности C) (таблица 10) [137]. Напротив, при многофокальной предсердной тахикардии, которая обычно возникает при тяжелой ХОБЛ, ББ неэффективны и, более того, противопоказаны. АВ узловая реципрокная тахикардия, которая является часто встречающейся наджелудочковой ПТ, хорошо реагирует на в/в введение пропранолола, метопролола, атенолола, соталола или тимолола; при этом возможно урежение ЧСС, восстановление синусового ритма или повышение эффективности вагусного проведения [137, 141-145] (класс I, уровень доказательности C). ББ эффективны для профилактики повторных нарушений ритма. Пероральный прием ББ особенно показан в случаях провокации аритмии эмоциональной нагрузкой или ФН. Эффективность при профилактике пароксизмальных наджелудочковых тахикардий [145] при долгосрочном приеме была доказана для пероральных форм пропранолола, атенолола, надолола и соталола (класс I, уровень доказательности C) [137]. ББ также рекомендуют для лечения

других форм наджелудочковых тахикардий, включая очаговую тахикардию из АВ соединения и непароксизмальную тахикардию из АВ соединения [137] (таблица 10).

6.6.3. Тахикардии при синдроме WPW. ББ могут быть эффективно использованы для лечения наджелудочковых аритмий у некоторых пациентов с синдромом WPW, если при электрофизиологическом обследовании было продемонстрировано отсутствие быстрого антеградного проведения по дополнительному пути [137,145]. Однако назначение ББ может стать причиной серьезных осложнений. ББ, равно как сердечные гликозиды и АК, не только не замедляют проведение по дополнительному пучку, но могут даже его ускорять, что приводит к очень высокой частоте сокращений желудочков, и, как следствие, к тяжелой гипотензии и даже остановке сердца [136,147-149]. По этой причине назначение ББ при ассоциированных с синдромом WPW аритмиях противопоказано. Они также противопоказаны при синдроме слабости СА узла или синдроме «тахи/бради», т.к. могут спровоцировать остановку функции СА узла и синкопальное состояние [145].

6.6.4. Трепетание предсердий. ББ неэффективны в плане восстановления синусового ритма при трепетании предсердий, но могут положительно влиять на частоту сокращений желудочков, для чего они показаны у стабильных больных (класс I, уровень доказательности C) [137].

6.6.5. МА. ББ могут быть эффективными для профилактики пароксизмов МА, контроля ЧСС, восстановления синусового ритма и его удержания после кардиоверсии (таблица 10) [136].

6.6.5.1. Профилактика. У пациентов, принимающих ББ, уменьшается возможность развития МА. Такой эффект был продемонстрирован в рандомизированных исследованиях у больных СН, при вторичной профилактике после ИМ, при АГ и после плановых экстракардиальных хирургических вмешательств [136].

6.6.5.2. Контроль ЧСС. В некоторых острых ситуациях, особенно сопровождающихся гиперсимпатикотонией (например, в послеоперационном периоде), с целью контроля ЧСС при МА возможно в/в введение пропранолола, атенолола, метопролола или эсмолола, однако при СН в/в метод введения не рекомендован. Польза назначения ББ доказана при МА на фоне тиреотоксикоза, ОИМ, хронической стабильной ИБС [150,151] и при беременности [152]. Для контроля ЧСС в острых ситуациях рекомендовано в/в введение эсмолола [136,153].

Долгосрочное применение ББ для контроля

ЧСС при постоянной форме МА безопасно и способствует устранению избыточной симпатикотонии. В 7 из 12 плацебо-контролируемых исследований была продемонстрирована эффективность ББ для контроля ЧСС в покое. Препараты отличались друг от друга по силе действия, причем наиболее действенными оказались соталол, надолол и атенолол [150]. Атенлол лучше контролирует ЧСС при ФН, чем дигоксин в виде монотерапии [154]. Для достижения адекватного контроля ЧСС нередко необходима комбинация из нескольких препаратов, но при этом необходима осторожность по причине риска избыточной брадикардии. В целом, комбинация дигоксина и ББ представляется более успешной, чем монотерапия каким-либо из этих классов препаратов, или чем комбинация дигоксина с АК [155-158].

6.6.5.3. Восстановление синусового ритма. Рандомизированных исследований, посвященных изучению ББ для восстановления синусового ритма при МА или его последующего удержания, недостаточно. В одном рандомизированном, открытом, перекрестном исследовании атенолол столь же эффективно, как и соталол, и более действенно по сравнению с плацебо устранял эпизоды МА, уменьшал их продолжительность и улучшал субъективную переносимость [150]. При МА, развившейся после экстракардиальных хирургических вмешательств, в/в введение эсмолола способствует более быстрому

Таблица 11

Рекомендации по применению ББ для профилактики ВСС

Заболевание/условия	Показание	Класс	Уровень	Источник
ОИМ	Первичная профилактика	I	A	33
После ИМ	Первичная профилактика, при наличии СН или дисфункции ЛЖ	I	A	35, 163
После ИМ	Первичная профилактика, во время и после ОИМ	I	A	35, 163
После ИМ	Реанимированные после ЖТ/ФЖ, спонтанная устойчивая ЖТ	II a	C	33, 35, 163
СН	Первичная или вторичная профилактика	I	A	35
Дилатационная кардиомиопатия	Первичная или вторичная профилактика	I	B	35, 163
Миокардиальные мостики	Первичная профилактика	II a	C	35
Синдром удлиненного QT	Первичная профилактика при наличии симптоматики	I	B	35
Синдром удлиненного QT	Вторичная профилактика - ББ + ИКД	I	C	35
Синдром удлиненного QT	Первичная профилактика при отсутствии симптоматики	II a	C	35
Катехоламинергическая ЖТ	Первичная или вторичная профилактика	II a	C	35
Аритмогенная дисплазия ПЖ	Первичная профилактика	II b	C	35
Пациенты с ИКД	Вторичная профилактика	II a	C	35, 163

восстановлению синусового ритма, чем в/в введение дилтиазема [151]. Однако с целью медикаментозной кардиоверсии при МА предпочтительнее использовать другие антиаритмические препараты [136]. ББ снижают частоту рецидивов МА после восстановления синусового ритма [151], причем биспролол оказался столь же эффективен для этой цели, как соталол [150] и карведилол [160].

6.6.6. Желудочковые аритмии. ББ успешно подавляют желудочковые аритмии, связанные с гиперсимпатикотонией, в частности, индуцированные стрессом, аритмии при ОИМ, в послеоперационном периоде и при СН; в т.ч. они эффективны для профилактики ВСС (класс I, уровень доказательности А) [33,35,52,56,57] (таблица 10). Доказано преимущество большинства ББ для урежения экстрасистолии. Способность ББ подавлять устойчивую ЖТ была доказана для пропранолола, соталола, метопролола и перорального атенолола, однако опыт их применения в данной ситуации и число контролируемых исследований очень ограничены. Имеются казуистические сообщения об успешном лечении ББ ФЖ [161]. Напротив, доказана высокая эффективность ББ для профилактики жизнеугрожающих аритмий в таких различных ситуациях, как острая и хроническая ишемия миокарда, СН и кардиомиопатии.

6.7. Профилактика ВСС

Представлены четкие доказательства того, что на фоне лечения ББ происходит улучшение прогноза, отчасти за счет снижения частоты ВСС. Следовательно, назначение ББ с целью первичной и вторичной профилактики ВСС показано в различных клинических ситуациях, что нашло отражение в соответствующих рекомендациях [33,35,162,163] (таблица 11). Однако следует подчеркнуть, что для вторичной профилактики ВСС, особенно в случаях выраженного снижения систолической функции ЛЖ, лечение ББ не должно заменять диагностику и адекватную терапию ишемии миокарда и ИКД [35,163].

6.7.1. ОИМ. Назначение ББ при ОИМ обсуждалось выше. С целью профилактики ФЖ при наличии желудочковых нарушений ритма показано в/в введение ББ (класс I, уровень доказательности А) [33] (таблица 11). При острой окклюзии коронарных артерий ВСС вследствие ФЖ наступает очень часто [164–167]. ББ повышают порог ФЖ при острой ишемии, что нашло отражение в снижении частоты ФЖ на фоне лечения метопрололом, атенололом и пропранололом в тех плацебо-контролируемых исследованиях, где препараты использовались в очень ранние сроки от начала заболевания [39,168–169]. В одном рандомизированном исследовании с участием 735 больных с продолжительностью ангинозных болей не более 4 часов, пропранолол вводили в/в с последующим переходом на пероральный прием. ФЖ развилась у 2 пациентов в группе ББ и у 14 в контрольной ($p < 0,06$) [39]. Аналогичным обра-

зом введенный в/в метопролол достоверно уменьшал количество эпизодов ЖТ у больных ОИМ [39]. Тем не менее, в других больших исследованиях, в т.ч. в ISIS-2 и MIAMI [40,41], не было отмечено достоверного снижения частоты возникновения ФЖ. Сейчас, на этапе использования ТЛТ, число контролируемых исследований, изучающих влияние раннего назначения ББ на частоту ФЖ, недостаточно, так что в случаях достигнутой реперфузии целесообразность раннего в/в назначения ББ с целью профилактики ФЖ сомнительна [33].

6.7.1.1. После ОИМ эффективность ББ складывается из снижения общей смертности и частоты ВСС, так что их применение с целью первичной профилактики ВСС рекомендуется всем пациентам (класс I, уровень доказательности А) [33,35,163] (таблица 11). Недавний анализ результатов 31 исследования с ББ [170] показал, что в 13 из них было отмечено снижение частоты ВСС с 51% до 43% по сравнению с контрольной группой. По данным исследования CAPRICORN у постинфарктных больных со сниженной функцией ЛЖ в группе карведилола отмечалась тенденция к уменьшению эпизодов ВСС [66].

6.7.2. СН. У больных с ЗСН в анамнезе [67] или снижением систолической функции ЛЖ [171] при назначении ББ отмечается наибольший выигрыш (%) в плане снижения смертности, включая ВСС, поэтому прием ББ для профилактики ВСС показан всем таким пациентам (класс I, уровень доказательности А) [35] (таблица 11). Значительный вклад в улучшение выживаемости на фоне терапии этими препаратами связан с достоверным сокращением частоты ВСС на 40–55% [115,122,172]. Такие широко распространенные в настоящее время методы лечения и технологии, как применение тромболитиков, иАПФ, блокаторов рецепторов альдостерона, аспирина и реваскуляризации миокарда, по-видимому, не влияют на независимую клиническую эффективность ББ, что подтверждается снижением риска ВСС на 30–50% на фоне их приема [21].

6.7.3. Дилатационная кардиомиопатия. Специальных исследований по применению ББ с целью профилактики ВСС при дилатационной кардиомиопатии не проводилось, однако снижение смертности было одинаковым в группах больных с СН ишемической и неишемической этиологии [115]. Соответственно, ББ рекомендованы к назначению с целью профилактики ВСС у этих больных (класс I, уровень доказательности В) [35,163] (таблица 11).

6.7.4. Гипертрофическая кардиомиопатия. ВСС вследствие желудочковых тахикардий является частым осложнением гипертрофической кардиомиопатии, особенно во время ФН и при наличии обструкции выносящего тракта ЛЖ [163]. Несмотря на то, что ББ могут стать причинной симптоматического улучшения, имеющиеся в настоящий момент данные, не позволяют рекомендовать рутинное

Таблица 12

Рекомендации по применению ББ для лечения АГ

Условия/показания	Класс	Уровень	Источник
Для контроля АД	I	A	52, 56, 57
После ИМ, при ишемии, тахикардиях, СН	I	A	52, 57, 188

назначение ББ с целью профилактики ВСС у этой категории больных [21,35,173-176].

6.7.5. ПМК. ПМК, как правило, отличается доброкачественным течением; высказывались предположения о возможной связи ПМК с ВСС, но никому не удалось убедительно ее доказать [35]. Никаких проспективных исследований с ББ и другими антиаритмическими средствами для лечения этих состояний не проводилось; соответственно, отсутствует информация, которая могла бы помочь обосновать какие-либо профилактические мероприятия для устранения риска ВСС. Тем не менее, ББ обычно рассматривают как препараты первого выбора при наличии симптоматики. Однако рутинное или выборочное назначение ББ с целью профилактики ВСС у больных с ПМК не рекомендуется [35].

6.7.6. Миокардиальные мостики. Наличие миокардиальных мостиков обычно расценивается как доброкачественное состояние, однако у таких пациентов возможно развитие ишемии, в отдельных случаях желудочковых нарушений ритма и ВСС. ББ, как правило, приносят клиническое улучшение. Эта информация основана на результатах небольшого числа некротических обсервационных исследований (класс II а, уровень доказательности С) [35].

6.7.7. СУ QT. Не связанный с ишемией или приемом медикаментов СУ QT ассоциируется с жизнеугрожающими желудочковыми нарушениями ритма, которые в некоторых случаях провоцируются ФН или стрессом [179,180]. ББ обычно показаны в такой ситуации, однако данных, полученных в проспективных, плацебо-контролируемых исследованиях, пока недостаточно. В наиболее крупное из имеющихся ретроспективных исследований были включены 233 пациента с СУ QT, перенесшие синкопальное состояние или остановку сердца. При этом смертность через 15 лет после первого синкопе составляла 9% в случае антиадренергического лечения – ББ и/или левосторонней симпатической денервации сердца, и приближалась к 60% при отсутствии лечения или применении других методов [181]. Эти результаты свидетельствуют в пользу назначения ББ, хотя последние обеспечивают только частичную защиту от нарушений ритма. Для пациентов с остановкой сердца в анамнезе риск

ВСС остается неприемлемо высоким. При наличии клинической симптоматики лечение ББ относится к I классу при уровне доказательности В, а при ее отсутствии – к IIa классу при уровне доказательности С [35] (таблица 11).

6.7.8. Катехоламинергическая полиморфная ЖТ. Этот вид патологии реализуется развитием в условиях гиперсимпатикотонии полиморфной ЖТ при отсутствии структурной патологии сердца и случаев синкопальных состояний у родственников. ВСС случается ~ у одной трети больных [182,183]. Нарушения ритма воспроизводятся при пробе с ФН или при инфузии изопроterenолола [183]. В настоящее время назначение ББ является единственным эффективным методом лечения [183]. Согласно ретроспективному анализу немногих опубликованных случаев, ВСС возникает у 10,5% лечившихся ББ пациентов, и у 48% не получающих их [183]. Эти результаты не могут рассматриваться окончательными из-за отсутствия контролируемых исследований, однако ББ рекомендованы для первичной и вторичной профилактики ВСС у этой категории больных (класс IIa, уровень доказательности С) [35].

6.7.9. ВСС при отсутствии патологии сердца. Идиопатическая ФЖ является причиной ВСС приблизительно в 8% случаев [184]. Согласно европейскому регистру UCARE, профилактика рецидивов с помощью антиаритмических препаратов и ББ неэффективна.

Синдром Бругада [186] является аритмогенной патологией, ассоциированной с высоким риском ВСС, обусловленной полиморфными желудочковыми тахикардиями, как правило, развивающимися у лиц без структурной патологии сердца в покое или во время сна. В течение 3 лет наблюдения остановка сердца происходит в 30% случаев. Для заболевания характерны преходящая блокада правой ножки пучка Гиса и подъем сегмента ST в отведениях V1-V3 на ЭКГ. Эффективность ББ при этом виде патологии не изучалась. Следовательно, в настоящее время назначение ББ в этой ситуации не рекомендуется [35].

6.7.10. Прочие ситуации. ББ показаны больным с имплантированными искусственными водителями ритма и ИКД с целью вторичной профилак-

Таблица 13

Рекомендации по применению ББ при диссекции аорты

Условия/показания	Класс	Уровень	Источник
Для снижения АД	I	C	202

тики ВСС (соответственно класс IIa и IIb, уровень доказательности C) [35].

6.8. АГ

ББ показаны для лечения АГ (класс I, уровень доказательности A) [46,52,53] (таблица 12). Для лечения ГК можно применять ББ в/в. В современных рекомендациях подчеркивается настоятельная необходимость различных степеней снижения АД в зависимости от общего уровня риска: чем выше риск, тем ниже идеальная величина АД [52,56-58,187-189]. У большинства пациентов для адекватного контроля АД необходима комбинация из двух и более антигипертензивных препаратов. Притом, что первичной целью лечения больных АГ является контроль АД, однако медикаментозное лечение призвано также снижать заболеваемость и смертность, поэтому выбирать антигипертензивный препарат следует с учетом клинических особенностей профиля риска пациента [58]. Таким образом, ББ можно считать препаратами первого выбора (в виде монотерапии или в комбинациях) у больных, перенесших ИМ, при ИБС, сердечных аритмиях, СН или бессимптомной дисфункции ЛЖ, СД, высоком риске развития КБС, поскольку для этих категорий больных доказана высокая эффективность ББ (класс I, уровень доказательности A) [52,56,57,188].

В более ранних исследованиях лечение АГ ББ ассоциировалось с улучшением долгосрочного прогноза, включая снижение смертности [190-192], частоты МИ [193-195] и развития СН [193]. В исследовании STOP-Hypertension (The Swedish Trial in Old Patients with hypertension) [190] общая смертность и частота ВСС были ниже в группе ББ (метопролол, пиндолол и атенолол), чем в группе плацебо. В исследовании MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensive study) [192], ставившем целью сравнение метопролола и тиазидного диуретика в терапии АГ, в обеих группах была достигнута сходная степень снижения АД, но смертность была ниже на фоне лечения метопрололом. Это преимущество ББ по сравнению с диуретиками не нашло подтверждения в последующих работах. В исследовании MRC (The Medical Research Council trial) [191] атенолол не снижал частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ без ИМ, стенокардии и СН в анамнезе по сравнению с плацебо и диуретиками. В исследовании HAPPHY (Heart Attack Primary Prevention in Hypertension trial) [194] влияние ББ (метопролола, атенолола и пропранолола) на прогноз было сопоставимо с таковым диуретиков. По данным мета-анализа [193] ББ более эффективны в отношении профилактики развития МИ и СН чем плацебо, но не диуретики.

В сравнительно недавних исследованиях ББ столь же эффективно снижали АД и риск развития ССЗ как АК [196] и иАПФ [196-199]. В мета-анализе с включением результатов исследований UKPDS

(The UK Prospective Diabetes Study) (атенолол vs каптоприл), STOP-Hypertension-2 (диуретики или ББ vs иАПФ vs дигидропиридиновые АК), CAPPP (Captopril Prevention Project) (диуретики или ББ vs каптоприл) и NORDIL (Nordic Diltiazem study) (тиазидовые диуретики или ББ vs дилтиазем), иАПФ давали ту же степень снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, что диуретики и ББ, а при применении АК отмечали дополнительное снижение риска МИ на 13%, в то время как риск развития ИМ, напротив, повышался на 19% по сравнению с ББ и диуретиками [200].

В исследовании LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) сравнивали эффективность антагониста рецепторов А II (лозартана) с атенололом у больных АГ + ГЛЖ, но без ИМ и МИ в последние полгода, не требующей лечения ББ стенокардии и без СН или снижения ФВ ЛЖ $\leq 40\%$. Средний период наблюдения составил 8,4 лет; при применении лозартана по сравнению с атенололом реже развивались МИ — 5% и 6,7% соответственно, однако смертность и частота развития ИМ достоверно не различались [201].

6.9. Диссекция аорты

ББ показаны для снижения АД у больных с предположительным или подтвержденным диагнозом диссекции аорты (класс I, уровень доказательности C) (таблица 13) [202].

ББ снижают АД, в т.ч. пульсовое (разницу между САД и ДАД), которое отражает напряжение стенки аорты. Для этой цели ББ следует рассматривать как препараты выбора, хотя их эффективность при диссекции аорты не была доказана в рандомизированных, клинических исследованиях. Предпочтение следует отдавать в/в введению ББ (пропранолол, метопролол, атенолол, лабеталол и эсмолол), которые позволяют быстро снизить АД; применять их необходимо под тщательным контролем АД, ЧСС и периферической перфузии. Рекомендуемые дозы отражены в таблице 3, однако их следует индивидуально титровать с учетом реакции пациента [193, 194,203]. Несмотря на то, что назначение только одних ББ достаточно у большинства пациентов, при тяжелой АГ может потребоваться их комбинация с в/в введением нитропруссид натрия.

6.10. Гипертрофическая кардиомиопатия

Гипертрофическая кардиомиопатия является неоднородной патологией с широким спектром возможных клинических проявлений и уровнями риска. Несмотря на то, что ББ, включая пропранолол, атенолол, метопролол, соталол и надолол, успешно использовались при гипертрофической кардиомиопатии для клинического улучшения, повышения ТФН, контроля ЧСС, лечения аритмий, СН и профилактики ВСС у пациентов с обструкцией выносящего тракта ЛЖ и без нее, до сих пор

Рекомендации по применению ББ при экстракардиальных хирургических вмешательствах

Условия/показания	Класс	Уровень	Источник
С целью профилактики ишемических осложнений и нарушений ритма при их высоком риске (ишемия, аритмии, АГ, положительная проба с ФН в анамнезе)	I	A	54
Назначение перед операцией для предупреждения ишемии, АГ и аритмий	I	A	54
Лечение имеющихся перед операцией ишемии, АГ и аритмий	II a	B	54

их применение не стандартизировано [176]. Кроме того, не доказана возможность предупреждения или замедления прогрессирования СН и улучшения прогноза при профилактическом назначении ББ у бессимптомных больных.

6.11. Профилактическое применение при экстракардиальных хирургических вмешательствах

При плановых хирургических вмешательствах, особенно операциях на сосудах, назначение ББ показано для профилактики ишемических осложнений и нарушений ритма у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, признаками ишемии миокарда, аритмиями и АГ в настоящее время или в анамнезе, у принимавших ББ ранее, а также при положительном результате проб с ФН (класс Ia, уровень доказательности A). Кроме того, ББ показаны больным в периоперационном периоде для лечения АГ, ишемии миокарда и аритмий, диагностированных до операции, но ранее не леченных (класс IIa, уровень доказательности B) (таблица 14) [54]. В настоящее время лечение ББ больных с высоким риском в периоперационном периоде используется недостаточно широко [205].

В ряде исследований продемонстрировано, что назначение ББ до операции помогает лучше контролировать АД [206,207] и снижает частоту возникновения ишемических эпизодов [204,206-212] и аритмий [213,214] в периоперационном периоде. Существует мнение, что прогноз у больных с высоким риском развития КБС при назначении ББ во время госпитализации в связи с экстракардиальным хирургическим вмешательством улучшается; снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых осложнений прослеживается вплоть до 2 лет после операции [215,216]. В одном небольшом исследовании с участием 112 больных, имеющих множественные ФР и положительный добутаминовый стресс-тест, перед оперативным вмешательством на сосудах назначали бисопролол или плацебо [216]. Смертность от ССЗ (3,4% vs 17%), а также частота нефатальных ИМ (0% vs 17%) были ниже в группе бисопролола. Voersma E, et al. 2001 [216] подвергли повторному анализу когорту, состоящую из 1351 последовательных больных, включенных в это исследование. У лечившихся ББ пациентов риск осложнений со стороны сердца был ниже, чем у тех,

кто не получал ББ. В другой работе [215,218] назначение атенолола перед любым хирургическим вмешательством снизило по сравнению с плацебо частоту эпизодов ишемии миокарда при мониторингировании ЭКГ и улучшало прогноз в течение 6-месячного периода наблюдения. Несмотря на то, что доказательная база всех этих исследований недостаточна для окончательных выводов, их результаты позволяют предположить улучшение прогноза на фоне терапии ББ, особенно в группах высокого риска.

6.12. Вазовагальные синкопе

Существует мнение, что при вазовагальных синкопе ББ снижают степень активации механорецепторов, что приводит к резкому падению венозного возврата, и блокируют эффекты циркулирующего в избыточном количестве адреналина, однако в пяти контролируемых, клинических исследованиях с длительным периодом наблюдения [219-223] эти действия ББ доказать не удалось. Более того, в нескольких краткосрочных, контролируемых, клинических исследованиях были получены обратные результаты [224,225]. Рациональное обоснование назначения ББ при других формах нейрогенных синкопе отсутствует, а при различных дисавтономных синдромах они могут вызвать ухудшение. ББ могут усугублять брадикардию при синдроме каротидного синуса и всех прочих кардиоингибиторных формах нейрогенных синкопе. Таким образом, в настоящее время аргументы, позволяющие рекомендовать назначение ББ при вазовагальных синкопе, отсутствуют (уровень доказательности A) [226].

6.13. ББ при беременности

ББ при беременности использовались в условиях отсутствия доказательности их тератогенных эффектов. Несмотря на недостаточный опыт ББ считают показанными к назначению беременным с АГ, митральным стенозом, при легочной гипертензии, коарктации аорты, ИБС, суправентрикулярных и желудочковых нарушениях ритма; отменять их на период родов необязательно [152,227,228]. Предпочтительнее использовать селективные ББ, не влияющие на сократимость миомерия.

Перевод с английского языка О.Ю. Соколовой

Русский текст адаптирован Н.В.Киселевой

Литература

1. Cruickshank JM, Prichard BNC. Beta-adrenoceptors. In: Cruickshank JM, Prichard BNC, editors. Beta-blockers in clinical practice. London: Churchill Livingstone 1996; 9-86.
2. Tamargo JL, Delpon E. Optimisation of β -blockers pharmacology. J Cardiovasc Pharmacol 1990;16(Suppl. 5):S8-10.
3. Frishman WH, Lazar EJ, Gorodokin G. Pharmacokinetic optimization of therapy with beta-adrenergic-blocking agents. Clin Pharmacokinet 1991; 20:311-8.
4. Frishman WH. Carvedilol. N Engl J Med 1998; 339:1759-65.
5. Benfield P, Sorkin EM. Esmolol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 1987; 33:392-412.
6. Bristow MR. Pathophysiologic and pharmacologic rationale for clinical management of chronic heart failure with beta-blocking agents. Am J Cardiol 1993; 71:12C-22.
7. Bouzamondo A, Hulot JS, Sanchez P, et al. Beta-blocker treatment in heart failure. Fundam Clin Pharmacol 2001; 15:95-109.
8. Waagstein F. Beta-blockers in congestive heart failure: the evolution of a new treatment concept-mechanism of action and clinical implications. J Clin Basic Cardiol 2002; 5:215-23.
9. Man in't Veld AJ, van der Meiracker A, Schalekamp MA. The effect of beta-adrenoceptor antagonists on total peripheral resistance. J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8(Suppl. 4):S49-60.
10. Frishman WH. Multifactorial actions of beta-adrenergic-blocking drugs in ischemic heart disease: current concepts. Circulation 1983; 67(Suppl. 1):111-8.
11. Opie LH. Effect of beta-adrenergic blockade on biochemical and metabolic response to exercise. Am J Cardiol 1985; 55:95D.
12. Kucin ML, Kalman J, Charney R et al. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. Circulation 1999; 102:2646-51.
13. Cleland JG, Dargie HJ. Arrhythmias, catecholamines and electrolytes. Am J Coll Cardiol 1988; 62:55-9.
14. Shizukuda Y, Buttrick PM, Geenen D, et al. Beta-adrenergic stimulation causes cardiocyte apoptosis: influence of tachycardia and hypertrophy. Am J Physiol 1998; 275:961-8.
15. Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. N Engl J Med 2002; 346:1357-65.
16. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomized trial. Lancet 1981; ii:823-87.
17. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. for the MERIT-HF Study Group: Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. The metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). JAMA 2000; 283:1293-302.
18. Thadani U, Whitsett TL. Beta-adrenergic-blockers and intermittent claudication: time for reappraisal. Arch Int Med 1991; 151:1705-7.
19. Radack K, Deck C. β -Adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Int Med 1991; 151:1769-76.
20. Kjekshus J, Gilpin E, Gali G, et al. Diabetic patients and beta blockers after acute myocardial infarction. Eur Heart J 1990; 11: 43-50.
21. Gottlieb S, McCarter R, Vogel R. Effect of beta-blockade on mortality among high risk patients after myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 338: 489-97.
22. Poole-Wilson P. COMET study. European Congress of Cardiology. Vienna, September 2003.
23. Chen J, Radford MJ, Wang Y, et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. J Am Coll Cardiol 2001; 37:1950-6.
24. Salem S, McDevitt D. Central effects of beta-adrenoceptor antagonists. Clin Pharmacol Ther 1983; 33:52-7.
25. Houston MC, Hodge R. Beta-adrenergic blocker withdrawal syndromes in hypertension and other cardiovascular diseases. Am Heart J 1988; 116:515-23.
26. Psaty BM, Koepsell TD, Wagner EH, et al. The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of beta-blockers. JAMA 1990; 263:1653-7.
27. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE, et al. Cardioselective betablockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Respir Med 2003; 97:1094-101.
28. Andrus MR, Holloway KP, Clark DB. Use of beta-blockers in patients with COPD. Ann Pharmacother 2004; 38:142-5.
29. Heintzen MP, Strauer BE. Peripheral vascular effects of betablockers. Eur Heart J 1994; 15:2-7.
30. Gheorghiade M, Goldstein S. Blockers in the post-myocardial infarction patient. Circulation 2002; 106:394-8.
31. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, et al. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. Am Heart J 2003; 146:848-53.
32. Blaufarb I, Pfeifer TM, Frishman WH. Beta-blockers: drug interactions of clinical significance. Drug Safety 1995; 13:359-70.
33. Van de Werf et al, for the task force of the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2003; 24:28-66.
34. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction) ACC/AHA. Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction American College of Cardiology. Available from: www.acc.org September 1999.
35. Priori SG, Aliot E, Blomström-Lundqvist C, et al. for the Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001; 22:1374-450.
36. Waagstein F, Hjalmarson ÅC, Wasir HS. Apex cardiogram and systolic time intervals in acute myocardial infarction and effect of practolol. Br Heart J 1974; 1109-21.
37. Hjalmarson Å, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomized trial. Lancet 1981;ii:823-7.
38. Richterova A, Herlitz J, Holmberg S, et al. The Goeteborg Metoprolol Trial in Acute Myocardial Infarction. Effects on chest pain. Am J Cardiol 1984; 53:32D-6.
39. Norris RM, Brown MA, Clarke ED, et al. Prevention of ventricular fibrillation during acute myocardial infarction by intravenous propranolol. Lancet 1984; 2:883-6.
40. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) collaborative group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. Lancet 1986; II:57-66.
41. The MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). Am J Cardiol 1985; 56:1G-57.
42. Ryden L, Ariniego R, Arnman K, et al. A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. Effects on ventricular tachyarrhythmias. N Engl J Med 1983; 308:614-8.
43. Yusuf S, Lessem J, Pet J, et al. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes. An update of randomly allocated controlled trials. J Hypertens 1993; 11:(Suppl. 4):S61-73.
44. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after

- myocardial infarction. Systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 1730-7.
45. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al. Immediate versus deferred betablockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction (TIMI) IIB study. *Circulation* 1991; 83:422-37.
 46. Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T, et al. Short term effect of early intravenous treatment with beta-adrenergic blocking agents or a specific bradycardia agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:407-16.
 47. Barron HV, Rundle AC, Gore JM, et al. for the Participants in the national registry of myocardial infarction-2. Intracranial hemorrhage rates and effect of immediate beta-blocker use in patients with acute myocardial infarction treated with tissue plasminogen activator. *Am J Cardiol* 2000; 85:294-8.
 48. Pfisterer M, Cox JL, Granger CG, et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction. The GUSTO-I experience. Global utilization of streptokinase and TPA (alteplase) for occluded coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:634-40.
 49. Harjai KJ, Stone GW, Boura J, et al. Effects of prior beta-blocker therapy on clinical outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 91:655-60.
 50. Halkin A, Nikolsky E, Aymong E, et al. The survival benefit of periprocedural beta-blockers in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty is determined by use of these drugs before admission. *Am J Cardiol* 2003; 92(Suppl. L):228L.
 51. Kernis SJ, Arguya KJ, Boura J, et al. Does beta-bloquer therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? A pooled analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction-2 (PAMI-2), No surgery on-site (noSOS), stent PAMI and Air PAMI trials. *Circulation* 2003; 108(Suppl. IV):416-7.
 52. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. for the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention: European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Society of Hypertension, International Society of Behavioural Medicine, European Society of General Practice/Family Medicine, European Network. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1998; 19:1434-503.
 53. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. for the task force on practice guidelines, ACC/AHA/ACP-ASIM. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:2092-197.
 54. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al. for the task force. ACC/AHA guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2002; 105:1257-67.
 55. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult 2002. Available from: <http://www.acc.org>.
 56. Grundy SM, Ivor J, Benjamin IJ, et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100:1134-46.
 57. Smith SC, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC Guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 2001; 104:1577-9.
 58. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. for the Third Joint Task Force of the European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24:1601-10.
 59. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, et al. Adverse outcomes of underuse of beta-blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA* 1997; 277:115-21.
 60. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin: The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS) *Eur Heart J* 2002; 23:1190-201.
 61. The beta-blocker heart attack study group. The beta-blocker heart attack trial. *JAMA* 1981; 246:2073-4.
 62. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304:801-7.
 63. Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian Multicenter Study on Timolol after Acute Myocardial Infarction. *Engl J Med* 1985; 313:1055-8.
 64. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: a double-blind randomized trial. *Lancet* 1981; 2:823-7.
 65. Boissel JP, Leizorovicz A, Picolet H, et al. Secondary prevention after high-risk acute myocardial infarction with low dose acebutolol. *Am J Cardiol* 1990; 66:251-60.
 66. The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. The CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1385-90.
 67. The beta-blocker pooling project research group. The beta-blocker pooling project. Subgroup findings from randomized trials in postinfarction patients. *Eur Heart J* 1988; 9:8-16.
 68. Hedblad J, Wikstrand L, Janzon H, et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the beta-blocker cholesterol-lowering asymptomatic plaque study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103:1721-6.
 69. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI study group. *Br Med J* 1997; 314:1512-5.
 70. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. for the task force of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2000; 21:1406-32.
 71. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. for the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23:1809-40.
 72. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina) ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non ST-segment elevation myocardial infarction. American Heart Association; 2002. Available from: www.americanheart.org.
 73. Gottlieb S, Weisfeldt ML, Ouyang P, et al. Effect of the addition of propranolol to therapy with nifedipine for unstable angina pectoris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1986; 3:331-7.
 74. Telford A, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981; 1:1225-8.
 75. Lubsen JTJ. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987; 60:18A-25.
 76. Yusuf S, Witte J, Friedman L. Overview of results of randomized

- trials in heart disease: unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin and risk factor modifications. *JAMA* 1988; 260:2259-63.
77. Ellis K, Tchong JE, Sapp S, et al. Mortality benefit of beta blockade in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary intervention: pooled results from the Epic, Epilog, Epistent, Capture and Rapport Trials. *J Interv Cardiol* 2003; 16:299-305.
78. Tilmant PY, Lablanche JM, Thieuleux FA, et al. Detrimental effect of propranolol in patients with coronary arterial spasm countered by combination with diltiazem. *Am J Cardiol* 1983; 52:230-3.
79. Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1997; 18:394-413.
80. Wang TJ, Stafford RS. National patterns and predictors of betablocker use in patients with coronary artery disease. *Arch Int Med* 1998; 158:1901-6.
81. Ryden L. Efficacy of epanolol versus metoprolol in angina pectoris: report from a Swedish multicentre study of exercise tolerance. *J Int Med* 1992; 231:7-11.
82. Boberg J, Larsen FF, Pehrsson SK. The effects of beta blockade with (epanolol) and without (atenolol) intrinsic sympathomimetic activity in stable angina pectoris. The Visacor Study Group. *Clin Cardiol* 1992; 15:591-5.
83. Frishman WH, Heiman M, Soberman J, et al. Comparison of celiprolol and propranolol in stable angina pectoris. Celiprolol International Angina Study Group. *Am J Cardiol* 1991; 67:665-70.
84. Cruickshank JM, Prichard BNC. Arrhythmias. In: Cruickshank JM, Prichard BNC, editors. *Beta-blockers in clinical practice*. London: Churchill Livingstone; 1996; 631-704.
85. Gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343:1115-22.
86. Prida XE, Hill JA, Feldman RL. Systemic and coronary hemodynamic effects of combined alpha- and beta-adrenergic blockade (labetalol) in normotensive patients with stable angina pectoris and positive exercise stress test responses. *Am J Cardiol* 1987; 59:1084-8.
87. Capone P, Mayol R. Celiprolol in the treatment of exercise induced angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8(Suppl. 4): S135-7.
88. Mulcahy D, Cunningham D, Crean P, et al. Circadian variations of total ischemic burden and its alterations with anti-anginal agents. *Lancet* 1988; i:755-88.
89. Hauf-Zachariou U, Blackwood RA, Gunawardena KA, et al. Carvedilol versus verapamil in chronic stable angina: a multicentre trial. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52:95-100.
90. McLenachan JM, Findlay IN, Wilson JT, et al. Twenty-four hour betablockade in stable angina pectoris: a study of atenolol and betaxolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20:311-5.
91. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994; 90:762-8.
92. Wallace WA, Wellington KL, Chess MA, et al. Comparison of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and atenolol on antianginal efficacies and exercise hemodynamic responses in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994; 73:23-8.
93. de Vries RJ, van den Heuvel AF, Lok DJ, et al. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system versus atenolol in stable angina pectoris. The Netherlands Working Group on Cardiovascular Research (WCN). *Int J Cardiol* 1996; 57:143-50.
94. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, et al. The total ischaemic burden european trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Group. *Eur Heart J* 1996; 17:96-103.
95. van de Ven LL, Vermeulen A, Tans JG, et al. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates. *Int J Cardiol* 1995; 47:217-23.
96. Waysbort J, Meshulam N, Brunner D. Isosorbide-5-mononitrate and atenolol in the treatment of stable exertional angina. *Cardiology* 1991; 79(Suppl. 2):19-26.
97. Kawanishi DT, Reid CL, Morrison EC, et al. Response of angina and ischemia to long-term treatment in patients with chronic stable angina: a double-blind randomized individualized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:409-17.
98. Meyer TE, Adanms C, Commerford P. Comparison of the efficacy of atenolol and its combination with slow-release nifedipine in chronic stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7:909-13.
99. Steffensen R, Grande P, Pedersen F, et al. Effects of atenolol and diltiazem on exercise tolerance and ambulatory ischaemia. *Int J Cardiol* 1993; 40:143-53.
100. Parameshwar J, Keegan J, Mulcahy D, et al. Atenolol or nicardipine alone is as efficacious in stable angina as their combination: a double blind randomised trial. *Int J Cardiol* 1993; 40:135-41.
101. Foale RA. Atenolol versus the fixed combination of atenolol and nifedipine in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1993; 14: 1369-74.
102. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, et al. Myocardial infarction patients in the 1990s – their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian assessment of myocardial infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1119-27.
103. Egstrup K. Transient myocardial ischemia after abrupt withdrawal of antianginal therapy in chronic stable angina. *Am J Cardiol* 1988; 61:1219-22.
104. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total ischaemic burden european trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996; 17:104-12.
105. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, et al. Treatment of stable angina pectoris with calcium antagonists and beta-blockers. The APSIS study. angina prognosis study in Stockholm. *Cardiologia* 1995; 40(Suppl. 1):301.
106. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:231-8.
107. Savonitto S, Ardissio D, Egstrup K, et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the international multicenter angina exercise (IMAGE) study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:311-6.
108. Remme WJ, Swedberg K: Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22:1527-60.
109. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al. for the study group of diagnosis of the working group on heart failure of the European Society of Cardiology. The Euro heart failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe: Part 2: treatment, *Eur Heart J* 2003; 24:464-74.
110. Waagstein F, Hjalmarson AA, Varnauskas E, et al. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975;37: 1022-36.
111. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980; 44:117-33.
112. Anderson J, Lutz JR, Gilbert EM, et al. A randomized trial of low-dose betablockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; 55:471-5.
113. Engelmeier RS, O'Connell JB, Walsh R, et al. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with

- dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1985; 72:536-46.
114. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. for the MDC Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342:1441-6.
 115. CIBIS investigators and committees. A randomized trial of betablockade in heart failure. The cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90:1765-73.
 116. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:1349-55.
 117. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. for the US carvedilol heart failure study group. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996; 94:2800-6.
 118. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. for the MOCHA Investigators. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2807-16.
 119. Australia/New Zealand heart failure research collaborative group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997; 349: 375-80.
 120. Lechat P, Packer M, Chalon S, et al. Clinical effects of betaadrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998; 98:1184-91.
 121. CIBIS-II investigators and committees. The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9-13.
 122. MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001-7.
 123. The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101:378-84.
 124. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. for the carvedilol prospective randomized cumulative survival study group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1651-8.
 125. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, et al. on behalf of the Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1060-6.
 126. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, PHD, et al. Efficacy of angiotensin converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status. A meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1529-38.
 127. Metra M, Giubbini R, Nodari S, et al. Differential effects of betablockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000; 102:546-51.
 128. Bolger AP, Al-Nasser F. Beta-blockers for chronic heart failure: surviving longer but feeling better. *Int J Cardiol* 2003; 92:1-8.
 129. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A, et al. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:932-8.
 130. The beta-blocker evaluation of survival trial investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1659-67.
 131. Torp-Pedersen C, Kuusker L, Ball S, et al. The incomplete bucindolol evaluation in acute myocardial infarction trial (BEAT. *Eur J Heart Fail* 2002; 4:495.
 132. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JCF, et al. for the COMET investigators Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the carvedilol or metoprolol european trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:7-13.
 133. MacMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers and spironolactone in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Failure* 2001; 3:495-502.
 134. Herlitz J, Waagstein F, Lindqvist J, et al. Effect of metoprolol on the prognosis for patients with suspected acute myocardial infarction and indirect signs of congestive heart failure (a subgroup analysis of the Goteborg Metoprolol Trial. *Am J Cardiol* 1997; 80:40J-4.
 135. Nieminen M, Böhm M, Germany; Helmut Drexler H, et al. for the European Society of Cardiology Task Force on Acute Heart Failure. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Eur Heart J* (will be submitted to the European Heart Journal in 2004).
 136. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. for the ACC/ AHA/ESC task force. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines and policy conferences (committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001; 1852-923.
 137. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACCC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines (committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2003; 24:1857-97.
 138. Turner P, Granville-Grosman KL, Smart JV. Effect of adrenergic receptor blockade on the tachycardia of toritoxicosis and anxiety state. *Lancet* 1965; 2:1316-8.
 139. Delarue NC, Morrow JD, Kerr JH, Colapinto RF. Phaeochromocytoma in the modern context. *Can J Surg* 1978; 21:387-94.
 140. Singh BN. Clinical aspects of the antiarrhythmic action of beta-receptor blocking drugs. Part 1. Pattern of response of common arrhythmias. *NZ Med J* 1973; 78:482-6.
 141. Rehnqvist N. Clinical experience with intravenous metoprolol in supraventricular tachyarrhythmias. A multicentre study. *Ann Clin Res* 1981; 13(Suppl. 30):68-72.
 142. Sweany AE, Moncloa F, Vickers FF, et al. Antiarrhythmic effects of intravenous timolol in supraventricular arrhythmias. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37:124-7.
 143. McBride JW, McCoy HG, Goldenberg IF. Supraventricular tachycardia treated with continuous infusion of propranolol. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44:93-9.
 144. Jordaens L, Gorgels A, Stroobandt R, et al. Efficacy and safety of intravenous sotalol for the termination of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1991; 68:35-40.
 145. Cruickshank JM, Prichard BNC. Arrhythmias. In: Cruickshank JM, Prichard BNC, editors. Beta-blockers in clinical practice. London: Churchill Livingstone; 1996:705-63.
 146. Gibson DG, Sowton E. The use of beta-adrenergic receptor blocking drugs in dysrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 1969; 12:16-39.
 147. Klein GJ, Bashore TM, Sellers T, et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 1979; 301:1080-5.
 148. Dreifus LS, Haiat R, Watanabe Y, et al. Ventricular fibrillation: a possible mechanism of sudden cardiac death in patients and Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 1971; 43:520-7.

149. Prystowsky EN, Benson Jr DW, Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation: a statement for healthcare professionals from the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996; 93:1262-77.
150. Steeds RP, Birchall AS, Smith M, et al. An open label, randomised, crossover study comparing sotalol and atenolol in the treatment of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 1999; 82:170-5.
151. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:139-46.
152. National High Blood Pressure Education Program. Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:S1-22.
153. Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, et al. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989; 63:925-9.
154. Lewis RV, McMurray J, McDevitt DG. Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalized patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13:1-6.
155. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open label of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:304-10.
156. Gulamhusein S, Ko P, Klein GJ. Ventricular fibrillation following verapamil in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J* 1983; 106:145-7.
157. Khand AU, Rankin AC, Martin W, et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1-944-51.
158. Balser JR, Martinez EA, Winters BD, et al. Beta-adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *Anesthesiology* 1998; 89:1052-9.
159. Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation; sotalol vs bisoprolol. *Eur Heart J* 2001; 22:1504-10.
160. Katritsis D, Panagiotakos DB, Karvouni E, et al. Comparison of effectiveness of carvedilol versus bisoprolol for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; 92:1116-9.
161. Singh BN, Jewitt DE. Beta-adrenoreceptor blocking drugs in cardiac arrhythmias. *Cardiovasc Drugs* 1997; 2:119-59.
162. Mosca L, Scott M, Grundy SM, et al. Guide to preventive cardiology for women. AHA/ACC scientific statement. *Circulation* 1999; 99:2480-4.
163. Priori SG, Aliot E, Blomstroem-Lundqvist C, et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24:13-5.
164. Meltzer LE, Kitchell JR. The development and current status of coronary care. En: *Textbook of coronary care*. Excerpta Medica (Amsterdam) 1972; 3:25.
165. Milner PG, Platia EV, Reid PR, et al. Ambulatory electrocardiographic recordings at the time of fatal cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1985; 56:588-92.
166. Marcus FI, Cobb LA, Edwards JE, et al. Mechanism of death and prevalence of myocardial ischemic symptoms in the terminal event after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61:8-15.
167. Farb A, Tang AL, Burke AP, et al. Sudden coronary death. Frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions, and myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92:1701-9.
168. Ryden L, Ariniego R, Arnman K, et al. A double blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 308:614-8.
169. Rossi PR, Yusuf S, Ramsdale D, et al. Reduction of ventricular arrhythmias by early intravenous atenolol in suspected acute myocardial infarction. *Br Med J* 1983; 286:506-10.
170. Nuttall SL, Toescu V, Kendall MJ. Beta-blockade after myocardial infarction. *BMJ* 2000; 320:581-8.
171. Held P. Effects of beta blockers on ventricular dysfunction after myocardial infarction: tolerability and survival effects. *Am J Cardiol* 1993; 71:39C-44.
172. Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarson A, et al. Beta-blockers and sudden cardiac death. *Ann Int Med* 1995; 123:358-67.
173. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1997; 350:127-33.
174. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336:775-85.
175. McKenna W, Deanfield J, Faruqi A, et al. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and haemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981; 47:532-8.
176. Maron BJ, McKenna W, Danielson GK, et al for the American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert task force. Hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2003; 24:1965-91.
177. Desseigne P, Tabib A, Loire R. Myocardial bridging on the left anterior descending coronary artery and sudden cardiac death. Apropos of 19 cases with autopsy. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991; 84:511-6.
178. Schwarz ER, Klues HG, Vom DJ, et al. Functional, angiographic and intracoronary Doppler flow characteristics in symptomatic patients with myocardial bridging: effect of short-term intravenous betablocker medication. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1637-45.
179. Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. The long QT syndrome. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac electrophysiology From cell to bedside*. Philadelphia: WB Saunders; 2000:597-615.
180. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991; 84:1136-44.
181. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation (Online)* 2001; 103:89-95.
182. Coumel P, Fidelle J, Lucet V, et al. Catecholaminergic-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children: report of four cases. *Br Heart J* 1978; 40:28-37.
183. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995; 91:1512-9.
184. Myerburg RJ, Kessler KM, Zaman L, et al. Survivors of prehospital cardiac arrest. *JAMA* 1982; 247:1485-90.
185. Priori SG, Crotti L. Idiopathic ventricular fibrillation. *Cardiac Electrophysiol Rev* 1999; 3:198-201.
186. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1391-6.
187. Thakkar RB, Oparil S. What do international guidelines say about therapy. *Hypertension* 2001; 19(Suppl. 3):S23-31.
188. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
189. Guidelines subcommittee. 1999 World Health Organization-international Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151-8.
190. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338:1281-5.
191. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: Principal results. *Br Med J* 1985; 291:97-104.

192. Olsson G, Tuomilehto J, Berglund G, et al. Primary prevention of sudden cardiovascular death in hypertensive patients. Mortality results from the MAPHY study. *Am J Hypertens* 1991; 4:151-8.
193. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277:739-45.
194. MapHY and the two arms of HapPHY. *JAMA* 1989; 262:3272-4.
195. Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103:163-82.
196. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 355:1955-64.
197. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. for the Captopril Prevention Project (CAPPP) study group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353:611-6.
198. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. for the STOP-Hypertension-2 study group. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial. *Lancet* 1999; 354:1751-6.
199. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type-2 diabetes-UKPDS-38. *BMJ* 1998; 317:703-13.
200. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction. A meta-analysis. *Lancet* 2001; 358:1-305-15.
201. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
202. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, et al. for the task force of the European Society of Cardiology: Diagnosis and management of aortic dissection. Recommendations of the task force on aortic dissection, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22:1642-81.
203. DeSanctis RW, Doroghazi RM, Austen WG, et al. Aortic dissection. *N Engl J Med* 1987; 317:1060-7.
204. Isselbacher EM. Diseases of the aorta. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart disease*. Philadelphia: WB Saunders; 2001; 1422-56.
205. Siddiqui AK, Ahmed S, Delbeau H, et al. Lack of physician concordance with guidelines on the perioperative use of beta-blockers. *Arch Int Med* 2004; 164:664-7.
206. Magnusson J, Thulin T, Werner O, et al. Haemodynamic effects of pretreatment with metoprolol in hypertensive patients undergoing surgery. *Br J Anaesth* 1986; 58:251-60.
207. Stone JG, Foex P, Sear JW, et al. Risk of myocardial ischaemia during anaesthesia in treated and untreated hypertensive patients. *Br J Anaesth* 1988; 61:675-9.
208. Stone JG, Foex P, Sear JW, et al. Myocardial ischaemia in untreated hypertensive patients: effect of a single small oral dose of a betaadrenergic blocking agent. *Anesthesiology* 1988; 68:495-500.
209. Pasternack PF, Grossi EA, Baumann FG, et al. Beta-blockade to decrease silent myocardial ischaemia during peripheral vascular surgery. *Am J Surg* 1989; 158:113-6.
210. Pasternack PF, Imparato AM, Baumann FG, et al. The hemodynamics of beta-blockade in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *Circulation* 1987; 76(Suppl. 3):III1-7.
211. Yeager RA, Moneta GL, Edwards JM, et al. Reducing perioperative myocardial infarction following vascular surgery: the potential role of beta-blockade. *Arch Surg* 1995; 130:869-72.
212. Raby KE, Brull SJ, Timimi F, et al. The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anesth Analg* 1999; 88:477-82.
213. Jakobsen CJ, Bille S, Ahlburg P, et al. Perioperative metoprolol reduces the frequency of atrial fibrillation after thoracotomy for lung resection. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11:746-51.
214. Bayliff CD, Massel DR, Inculet RI, et al. Propranolol for the prevention of postoperative arrhythmias in general thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:182-6.
215. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, et al. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Engl J Med* 1996; 335:1713-20.
216. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. for the Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 1999; 341:1789-94.
217. Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, et al. Predictors of cardiac events after major vascular surgery: role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *JAMA* 2001; 285:1865-73.
218. Wallace A, Layug B, Tateo I, et al. for the McSPI Research Group. Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischaemia. *Anesthesiology* 1998; 88:7-17.
219. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. A controlled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1992; 70:339-42.
220. Sheldon R, Rose S, Flanagan P, et al. Effects of beta blockers on the time to first syncope recurrence in patients after a positive isoproterenol tilt table test. *Am J Cardiol* 1996; 78:536-9.
221. Di Gerolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, et al. Effects of different treatments vs no treatment on neurocardiogenic syncope. *Cardiologia* 1998; 43:833-7.
222. Flevari P, Livanis E, Theodorakis G, et al. Neurocardiogenic syncope: prospective, randomized, cross-over evaluation of the effects of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrence and patients' well-being (Abstr.). *PACE* 2000; 23:666.
223. Madrid A, Ortega I, Rebollo GJ, et al. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally-mediated syncope in highly symptomatic population: a prospective double-blind, randomized and placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:554-7.
224. Fitzpatrick AP, Ahmed R, Williams S, et al. A randomized trial of medical therapy in malignant vasovagal syndrome or neurally mediated bradycardia/hypotension syndrome. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1991; 1:191-202.
225. Mahanonda N, Bhuripanyo K, Kangkagate C, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of oral atenolol in patients with unexplained syncope and positive upright tilt table test results. *Am Heart J* 1995; 130:1250-3.
226. Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al. for the Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J* 2001; 22:1256-306.
227. Oakley C, Child A, Iung B, et al. for the Task Force on the management of Cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24: 761-81.
228. Bloomfield TH, Howkins DF. The effect of drugs on human fetus. In: Stechll, Ginsberg, editors. *Scientific foundations of obstetric and gynecology*. Oxford: Butterworth/Heinemann; 1991; 320-36.
229. Kubo T, Eduardo R, Azevedo, et al. Lack of evidence for peripheral alpha-1 adrenoceptor blockade during long-term treatment of heart failure with carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1463-9.

Опечатка

В Российских рекомендациях (второй пересмотр) «Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии», опубликованных в Приложении к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2004; 3(6) часть I: 20с, при макетировании на странице 19 допущены ошибки в **Списке членов экспертного комитета по разработке рекомендаций**.

Правильный список должен быть таким:

член-корр. РАМН Белоусов Ю.Б. (Москва), проф. Боровков Н.Н. (Нижний Новгород), проф. Бойцов С.А. (Москва), проф. Бритов А.Н. (Москва), проф. Волкова Э.Г. (Челябинск), проф. Галявич А.С. (Казань), проф. Глезер М.Г. (Москва), проф. Гринштейн Ю.И. (Красноярск), проф. Задионченко В.С. (Москва), проф. Калев О.Ф. (Челябинск), академик РАМН Карпов Р.С. (Томск), проф. Карпов Ю.А. (Москва), проф. Кобалава Ж.Д. (Москва), член-корр. РАМН Кухарчук В.В. (Москва), проф. Лопатин Ю.М. (Волгоград), член-корр. РАМН Маколкин В.И. (Москва), проф. Мареев В.Ю. (Москва), академик РАМН Мартынов А.И. (Москва), член-корр. РАМН Моисеев В.С. (Москва), проф. Небиеридзе Д.В. (Москва), проф. Недогода С.В. (Волгоград), академик РАМН Никитин Ю.П. (Новосибирск), академик РАМН Оганов Р.Г. (Москва), проф. Остроумова О.Д. (Москва), академик РАМН Ольбинская Л.И. (Москва), проф. Ощепкова Е.В. (Москва), проф. Поздняков Ю.М. (Жуковский), член-корр. РАМН Сторожаков Г.И. (Москва), проф. Терещенко С.Н. (Москва), проф. Туев А.В. (Пермь), проф. Хирманов В.Н. (Санкт-Петербург), проф. Чазова И.Е. (Москва), проф. Шалаев С.В. (Тюмень), проф. Шальнова С.А. (Москва), проф. Шестакова М.В. (Москва), член-корр. РАМН Шляхто Е.В. (Санкт-Петербург), проф. Якушин С.С. (Рязань).

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций:

профессор И.Е. Чазова (председатель), профессор С.А. Бойцов, профессор Д.В. Небиеридзе.

Информационное письмо

I СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ СИБИРИ И ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе I Съезда терапевтов Сибири и Дальнего Востока, который будет проходить в г. Новосибирске в октябре 2005 года. Съезд организует НИИ терапии Сибирского отделения РАМН совместно с Администрацией Новосибирской области и Новосибирской государственной медицинской академией.

Съезд призван обобщить накопленный опыт работы и исследований по вопросам этиопатогенеза, профилактики, эпидемиологии, диагностики и особенностей лечения терапевтических заболеваний в Сибири и на Дальнем Востоке.

По всем вопросам следует обращаться в **Оргкомитет** по адресу:

ГУ НИИ терапии СО РАМН, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1 (e-mail: tezis@iimed.ru)

Внимание!

В связи с переносом даты проведения очередного Российского национального конгресса кардиологов и некоторыми другими изменениями публикуем новую информацию

Всероссийское научное общество кардиологов

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Российский кардиологический научно-производственный комплекс

Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

18-20 октября 2005 г., г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемый(ая) коллега!

Приглашаем Вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится **18-20 октября 2005 года в г. Москве**

Тематика конгресса

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Совершенствование организации кардиологической службы.

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные доклады, научные и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать на адрес Оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса. Организационный взнос — 800 руб. (200 руб. — только за публикацию тезисов) должен быть перечислен на счет ВНОК. После 1 сентября 2005 г. размер взноса возрастает до 1000 руб.

От уплаты оргвзноса освобождаются члены Правления ВНОК, председатели научных заседаний, приглашенные докладчики, участники конкурса молодых ученых.

Регистрацию также можно осуществить через Интернет, на сайте ВНОК:

www.cardiosite.ru и skukushkin@gnicpm.ru

Расчетный счет 40703810500000000063 в АК «Промторгбанк» ЗАО г. Москва

БИК 044583139

к/с 30101810800000000139

Город Москва

Идентификационный номер поставщика (ИНН) 7720029912 КПП 772001001

Правила оформления тезисов

1. Тезисы должны быть получены Оргкомитетом **не позднее 15 апреля 2005 г.** Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.
2. Объем тезисов — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times — 12 pts, через 1 интервал. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
3. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город.
4. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на литературные источники. В названии тезисов не допускаются сокращения.
5. Тезисы принимаются в электронном виде на дискете 3,5" в формате Word и на бумаге в двух экземплярах (на обороте 2-го экз. укажите Ваш тел, факс, e-mail). 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, **ДеминААНовосибирск1** для одной (первой) работы и **ДеминААНовосибирск2** для второй работы. Имя файла задается **русскими буквами без пробелов**.
6. Пожалуйста, вложите в конверт с тезисами почтовую открытку, на которой укажите по адресу получателя Ваш адрес для переписки, фамилию, имя, отчество. На обороте открытки укажите название тезисов и фамилии авторов.
7. Тезисы отправлять по адресу: **101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ГНИЦ профилактической медицины МЗ и СР РФ, ответственному секретарю Конгресса Кукушкину С.К.** Тезисы можно представить в электронном виде через сайт ВНОК: www.cardiosite.ru или вложенным файлом по эл. почте: skukushkin@gnicpm.ru, info@cardiosite.ru.

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу, рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической
медицины МЗ РФ, Москва

В рамках Конгресса будут проводиться:

А. Конкурс молодых ученых.

- К участию в конкурсе молодого кардиолога допускаются лица в возрасте до 35 лет.
- Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу. Для проведения предварительной экспертизы *конкурсная работа* (статья объемом до 6 страниц), *тезисы, сведения об авторе* (Ф.И.О., место работы, область научных интересов), *направление от учреждения, рекомендация научного руководителя* направляются в 2-х экземплярах в Оргкомитет до 15 апреля 2005 г., с пометкой “На конкурс”.
- По результатам независимой экспертизы будут отобраны работы для устного (стендового) доклада. Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

Б. Школы по различным направлениям кардиологии.

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы
- Доклады в рамках научной программы
- Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

участника Российского национального конгресса кардиологов

Москва, 18-20 октября 2005 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 местах:	
Нуждаетесь ли Вы в гостинице	☐ да ☐ нет
Тип номера	☐ одноместный ☐ одно место в 2-хместном (3-хместном) номере
Стоимость	☐ до 500 ру./сут. ☐ до 900 руб./сут. ☐ свыше 900руб./сут.
Дата приезда	_____ Дата отъезда
Оплата регистрационного взноса:	Дата _____ Квитанция № _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 1 июля 2005 г. почтой,

по факсу: (095) 924 45 93, или по e-mail: skukushkin@gnicpm.ru

Адрес Оргкомитета: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Ответ. секретарь: Кукушкин Сергей Кузьмич

Контактные тел./факс: (095) 924 45 93

E-mail: skukushkin@gnicpm.ru, сайт ВНОК: www.cardiosite.ru

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Научно-практический медицинский журнал

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил:

1. Статья должна иметь визу научного руководителя на первой странице и сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.
2. В начале первой страницы указываются: название статьи (заглавными буквами); инициалы и фамилия автора (авторов); полное название учреждения; город, страна.
3. Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами. Следует указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес, телефон, факс и при наличии — адрес электронной почты.
4. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 с., заметок из практики 5–6 с. машинописного текста. Большой объем (до 25 с.) возможен для обзоров и лекций.
5. Рукопись печатается на одной странице листа с двойным интервалом между строчками и полями не менее 2 см. **ВНИМАНИЕ!** Статьи принимаются в двух экземплярах на бумажных носителях, оба направляются на адрес редакции. Необходимо также предоставить электронный вариант рукописи на диске или по электронной почте вложением (на адреса редакции и издательства: oganov@online.ru и nauka@rinet.ru). Электронный вариант рукописи должен быть представлен в текстовом редакторе «MS Word». Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате «TIFF» с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Графики и схемы принимаются в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw» или «MS PowerPoint». Названия графиков и рисунков, а также примечания к ним располагать под рисунком или графиком.
6. Оригинальные исследования должны содержать следующие разделы: введение (краткое с ориентацией читателя в отношении проблемы, ее актуальности и задач исследования), материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение и краткое заключение.
7. При обработке материала используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена автором: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, название, издание, год, том, номер, страница). Сокращения допускаются только после того, как указано полное название. В заголовке работы и резюме необходимо указать оригинальное название препарата, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.
8. Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее названием и пояснением, все цифры, итоги и проценты должны соответствовать приводимым в тексте. Рисунки не повторяют материалов таблиц. Названия таблиц и рисунков, а также подписи к ним даются на отдельном листе.
9. Цитируемая литература печатается на отдельном листе колонкой через 2 интервала. Список литературы можно составить как в порядке цитирования авторов, так и по алфавиту. В тексте даются ссылки на порядковый номер (в квадратных скобках). Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Ссылки на диссертации и неопубликованные работы не допускаются. За правильность приведенных в списке литературных источников данных ответственность несут авторы.
10. Редакция оставляет за собой право в отдельных случаях для соблюдения формата журнала печатать публикации без списка литературы с возможностью получить его в издательстве по e-mail: nauka@rinet.ru
11. В библиографическом описании достаточно привести фамилии трех авторов, после чего, для отечественных публикаций необходимо указать и др., для зарубежных публикаций — et. al. При описании статей из журналов указывают выходные данные в следующем порядке: фамилия, инициалы, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).
Примеры ссылок отечественных и зарубежных авторов:
Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. и др. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. *Кардиология* 1996; 4: 15-22.
Yu CM, Anderson JE, Shum IOL, et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17: 1694-702.
12. К каждой оригинальной статье необходимо приложить на отдельном листе краткое резюме (не более 250 слов) для перевода на английский язык с указанием названия статьи, фамилий и инициалов авторов. Текст резюме оригинальных работ необходимо печатать через 2 интервала и структурировать с указанием подзаголовков: цель, материал и методы, основные результаты, заключение. В резюме обзора достаточно отразить основное его содержание. В конце резюме должны быть представлены ключевые слова — не более 6 слов или словосочетаний, определяющих понятие. Редакция будет благодарна авторам за предоставление, помимо обязательного резюме на русском языке, также и английского его перевода.
13. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.
14. В случае несвоевременного ответа автора (авторов) на запрос редакции, редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.
15. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, абсолютно не допускается.
16. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами.
17. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.

Статьи следует направлять по адресам:

Адрес редакции:
110990, Москва, Петроверигский пер., 10
тел. (095) 927 93 02;
e-mail: oganov@online.ru

Адрес издательства:
115478, Москва, а/я 509;
тел. (095) 324-22-34; (095) 323-53-88
e-mail: nauka@rinet.ru

