

Департамент здравоохранения
города Москвы

Государственный
научно-исследовательский
центр профилактической
медицины

**Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал**

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

**Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в следующие индексы
цитирования (импакт-фактор):
• *Science Citation Index Expanded (SciSearch®)*,
• *Journal Citation Reports/Science Edition*,
• *Российский индекс научного цитирования*

**Правила публикации авторских материалов
и архив номеров:** www.rosccardio.ru

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Информация о подписке: www.rosccardio.ru

Каталог «Роспечать»:
81197 — для индивидуальных подписчиков
20847 — для предприятий и организаций
Объединенный каталог «Пресса России»:
42434 — для индивидуальных подписчиков
42524 — для предприятий и организаций

Зарубежная подписка (International Subscription):
Catalog "Rospechat": 20849, 20435
"МК-Periodica" partners or directly:
e-mail: info@periodicals.ru, www.periodicals.ru

Издательство:
ООО «Силицея-Полиграф»
115478, Москва, а/я 509;
тел. +7 (499) 323 53 88; факс +7 (499) 324 22 34;
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

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

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

Периодичность: 6 раз в год

Установочный тираж — 5 000 экз.

Отдел рекламы Леонтьева Е. В.
тел.: +7 (499) 323 53 88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
тел.: +7 (499) 324 22 34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

Основан в 2002 г.

Том 12 1'2013 / Vol.12 1'2013

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Оганов Р. Г. (Москва)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Бузиашивили Ю. И. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Марцевич С. Ю. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Мацкеплишвили С. Т. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бойцов С. А. (Москва)

Бритов А. Н. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Вебер В. Р. (Великий Новгород)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Галявич А. С. (Казань)

Глезер М. Г. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Драпкина О. М. (Москва)

Задонченко В. С. (Москва)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Мамедов М. Н. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Марцевич С. Ю. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Чазова И. Е. (Москва)

Шальнова С. А. (Москва)

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Батыралиев Т. А. (Газиантеп, Турция)

Бахшалиев А. Б. (Баку, Азербайджан)

Габинский В. Л. (Атланта, США)

Чумбуридзе В. Б. (Тбилиси, Грузия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ПЕРЕВОДЧИК

Вихирева О. В. (Москва)

РЕДАКТОР

Киселева Н. В. (Москва)

КОРРЕКТОР

Чекрыгина Л. Л. (Москва)

ШЕФ-РЕДАКТОР

Родионова Ю. В. (Москва)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Рыжова Е. В. (Москва)

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА

Андреева В. Ю. (Москва)

Адрес Редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер.-к, д. 10, стр. 3;

тел./факс: +7 (495) 621 00 93; +7 (495) 621 93 02;

e-mail: ogonov@gnicpm.ru; www.rosccardio.ru

Содержание

Передовая статья

Бойцов С. А., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Дроздова Л. Ю., Лукьянов М. М., Загребельный А. В., Гинзбург М. Л.

Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Боровкова Н. Ю., Боровков Н. Н., Хорькина Ю. А., Обухова Е. О., Аршинова А. И.

Динамика показателей левого желудочка сердца при длительной терапии ренопаренхиматозной артериальной гипертензии

Гендлин Г. Е., Мелехов А. В., Островская Ю. И., Сторожаков Г. И., Горшков К. М., Соколан Д. Б., Алиев И. С., Ворopaева И. А.

Тактика антигипертензивной терапии при гипертоническом кризе, осложненном геморрагическим инсультом

Федоришина О. В., Протасов К. В., Дзизинский А. А.

Эффективность антигипертензивных препаратов с вазодилатирующим действием в зависимости от статуса курения

Ишемическая болезнь сердца

Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю., Гофман Е. А., Малышева А. М., Полянская Ю. Н., Деев А. Д.

Опыт создания регистра для оценки исходов хронически протекающей ишемической болезни сердца: исследование «ПРОГНОЗ ИБС»

Атеросклероз коронарных артерий

Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Перова Н. В., Яровая Е. Б., Мазаев В. П., Уразалина С. Ж., Бойцов С. А.

Взаимосвязь между выраженностью коронарного атеросклероза, факторами риска и маркерами атеросклеротического поражения каротидных и периферических артерий

Аритмии

Шевелёв В. И., Канорский С. Г.

Эффективность и безопасность различных способов антитромботической терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в зависимости от возраста

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Осипова И. В., Пырикова Н. В., Антропова О. Н., Зальцман А. Г., Мирошниченко А. И., Курбатова И. И.

Аторвастатин в первичной профилактике у мужчин высокого риска

Калинина А. М., Концевая А. В., Деев А. Д.

Долгосрочная экономическая эффективность программы многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в первичной медико-санитарной помощи

Contents

Editorial

Boytsov S. A., Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Drozdova L. Yu., Lukyanov M. M., Zagrebelnyi A. V., Ginzburg M. L.

Registers in cardiology: their principles, rules, and real-word potential

Original articles

Arterial hypertension

Borovkova N. Yu., Borovkov N. N., Khor'kina Yu. A., Obukhova E. O., Arshinova A. I.

Dynamics of left ventricular parameters in the long-term treatment of renal parenchymatous arterial hypertension

Gendlin G. E., Melekhov A. V., Ostrovskaya Yu. I., Storozhakov G. I., Gorshkov K. M., Sokolan D. B., Aliiev I. S., Voropaeva I. A.

Antihypertensive therapy tactics in hypertensive crise complicated by haemorrhagic stroke

Fedorishina O. V., Protasov K. V., Dzizinskiy A. A.

Smoking status and effectiveness of antihypertensive vasodilating drugs

Coronary heart disease

Tolpygina S. N., Martsevich S. Yu., Gofman E. A., Malysheva A. M., Polyanskaya Yu. N., Deev A. D.

Developing a register of outcomes of chronic coronary heart disease: CHD PROGNOSIS Study

Coronary artery atherosclerosis

Gavrilova N. E., Metelskaya V. A., Perova N. V., Yarovaya E. B., Mazaev V. P., Urazalina S. Zh., Boytsov S. A.

Association between the degree of coronary atherosclerosis, risk factors, and markers of carotid and peripheral artery atherosclerosis

Arrhythmias

Shevelev V. I., Kanorskiy S. G.

Age and effectiveness and safety of various antithrombotic therapy variants in patients with nonvalvular atrial fibrillation

Prevention of cardiovascular diseases

Osipova I. V., Pyrikova N. V., Antropova O. N., Zaltsman A. G., Miroshnichenko A., Kurbatova I.

Atorvastatin in primary prevention among men with high coronary risk levels

Kalinina A. M., Kontsevaya A. V., Deev A. D.

Long-term economic effectiveness of the multifactorial cardiovascular prevention programme in the context of primary health care

Мнение по проблеме

Гринштейн Ю. И., Косинова А. А., Гринштейн И. Ю.
Гены-кандидаты резистентности
к ацетилсалициловой кислоте и их связь с риском
развития сердечно-сосудистых катастроф

67

Привалова Е. В., Каплунова В. Ю., Хабарова Н. В.,
Шакарьянц Г. А., Беленков Ю. Н.
Современные рекомендации по стратификации
риска и профилактике внезапной сердечной
смерти у больных гипертрофической
кардиомиопатией (по материалам рекомендаций
Американского колледжа кардиологии /
Американской ассоциации сердца 2011)

73

Евдокимова А. Г., Евдокимов В. В.
Возможности применения препаратов
ингибиторов ангиотензин-превращающего
фермента у больных артериальной гипертонией
и ишемической болезнью сердца

80

Обзоры

Акашева Д. У., Стражеско И. Д., Дудинская Е. Н.,
Найденко Е. В., Ткачева О. Н.
Сердце и возраст (часть I): теории старения,
морфологические изменения

88

Акинина С. А.
Перипроцедурное повреждение миокарда

95

Бубнова М. Г.
Возможности современного ингибитора
ангиотензин-превращающего фермента
зофеноприла в клинической практике:
кардиопротективные, антиишемические
и антиатерогенные эффекты

102

Информация

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

111

Opinion upon problem

Grinshtein Yu. I., Kosinova A. A., Grinshtein I. Yu.
Aspirin resistance candidate genes and their association
with the risk of cardiovascular events

Privalova E. V., Kaplunova V. Yu., Khabarova N. V.,
Shakaryants G. A., Belenkov Yu. N.
Current recommendations on risk stratification
and sudden cardiac death prevention in patients
with hypertrophic cardiomyopathy (based on the
2011 recommendations by the American College
of Cardiology / American Heart Association)

Evdokimova A. G., Evdokimov V. V.
Potential of berlipril® and berlipril® plus in patients with
arterial hypertension and coronary heart disease

Reviews

Akashcheva D. U., Strazhesko I. D., Dudinskaya E. N.,
Naydenko E. V., Tkacheva O. N.
Heart and age (part I): ageing theories
and morphological changes

Akinina S. A.
Periprocedural myocardial damage

Bubnova M. G.
Potential of the modern ACE inhibitor zofenopril
in clinical practice: cardioprotective, anti-ischemic,
and antiatherogenic effects

Information

Rules for the publication of manuscripts in the scientific
peer-reviewed journal “Cardiovascular Therapy and
Prevention”

Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности

Бойцов С. А., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Дроздова Л. Ю., Лукьянов М. М., Загребельный А. В., Гинзбург М. Л.

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

В статье представлены основные задачи, принципы и методологические аспекты создания регистров в кардиологии. Описаны основные виды регистров, приведены их примеры, сформулированы основные методические рекомендации формирования регистра. Обсуждается возможность решения актуальных научных задач, в частности в области эффективности и безопасности фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, а также оценки прогноза жизни у пациентов определенной нозологии с помощью создания как длительных,

так и непродолжительных регистров. Рассматриваются ограничения, которыми обладают регистры в области решения различных задач.

Ключевые слова: регистры, сердечно-сосудистые заболевания, методические аспекты, принципы формирования.

Поступила 11/02–2013

Принята к публикации 31/01–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (1): 4–9

Registers in cardiology: their principles, rules, and real-word potential

Boytsov S. A., Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Drozdova L. Yu., Lukyanov M. M., Zagrebelskiy A. V., Ginzburg M. L.
State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

The article presents the main goals, tasks, principles, and methodological aspects of the cardiology register development. The authors describe the main types of registers, provide the examples, and specify the key principles of the register development and maintenance. In addition, they discuss the role of both long- and short-term registers in solving a wide range of important research tasks, particularly in the areas of effectiveness and safety of

cardiovascular pharmacotherapy and the survival prognosis for specific nosological forms. The task-specific limitations of registers are also discussed.

Key words: registers, cardiovascular disease, methodological aspects, register development principles.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (1): 4–9

Медицинские регистры (в дальнейшем регистры) становятся все более востребованными в самых различных областях медицины. На открытии конгресса Европейского общества кардиологов в 2011 г в Париже М. Комажда, являвшийся его президентом, назвал 2011 г “годом регистров”, отметив их огромную значимость для кардиологической науки и практики. До сих пор спорят, когда возникли первые регистры; некоторые авторы относят создание первых регистров к библейским временам [1]. Следует заметить, что в России первые регистры появились в 70–80-х годах прошлого века, и одним из первых был регистр острого инфаркта миокарда (ОИМ), который проводился под руководством профессора Мазура Н. А. В настоящее время в Российской Федерации (РФ) регистры острого коронарного синдрома (ОКС) и ОИМ получили большое распространение (таблица 1).

Определение

Несмотря на большую распространенность регистров, в настоящее время не существует общепринятого четкого определения, что конкретно называется регистром. Наиболее точным представляется следующее определение регистра: это организованная система, которая использует наблюдательные методы исследования для сбора единообразных данных (клинических и др.), и которая служит predetermined научной, клинической или организационно-методической цели [1, 13].

Основные задачи, которые могут решать регистры

В целом, регистры в медицине позволяют получить реальное представление о существующей медицинской практике, ее особенностях в различных регионах или медицинских учреждениях.

В зависимости от вида регистра они позволяют достичь определенных целей: изучение течения

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

E-mail: smartsevich@gnicpm.ru

[Бойцов С. А. — директор, Марцевич С. Ю.* — руководитель отдела профилактической фармакотерапии, Кутишенко Н. П. — руководитель лаборатории отдела профилактической фармакотерапии, Дроздова Л. Ю. — с. н. с. отдела профилактической фармакотерапии, Лукьянов М. М. — в. н. с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Загребельный А. В. — с. н. с. отдела профилактической фармакотерапии, Гинзбург М. Л. — с. н. с. отдела профилактической фармакотерапии].

Таблица 1

Основные характеристики российских регистров ОКС и ОИМ

Название регистра, регион	Годы	Число случаев, включенных в регистр	Порядок включения	Отдаленный прогноз	Оценка факторов, влияющих на отдаленный прогноз
Регистр ОИМ (Москва) 2*	1971г	n=2649	последовательно	нет	нет
Регистр ОИМ (Томск) 3*	1984–1998 гг.	n=13615	последовательно	5 лет**	нет
Регистр ОИМ (Якутск) 4*	2004–2006 гг.	n=799	последовательно	нет	нет
РЕКОРД (10 городов) 5	2007–2008 гг.	n=796	последовательно	6 мес.*** и 12 мес.****	нет
РЕКОРД-2 (7 городов) 6	2009–2011 гг.	n=1656	последовательно	12 мес.****	нет
Регистр ОКС (Краснодар) 7	2008г	n=776	последовательно	нет	нет
Регистр ОИМ (Люберцы, Моск. обл.) 8,9,10	2005–2007 гг.	n=1133	последовательно	1,6лет	да
Регистр ОИМ (Новосибирск) 11*	1977- по н.в.		последовательно	нет	нет
Федеральный регистр ОКС12	2008- по н.в.		последовательно	нет	нет

Примечание: * – регистры проведены по протоколу программы ВОЗ «Регистры острого инфаркта миокарда»; ** – только для 1997 г; *** – отклик 50%, телефонный контакт; **** – заявлено в протоколе.

Таблица 2

Основные виды регистров с примерами

Виды регистров	Примеры регистров
Регистры заболеваний или событий	ЛИС8,9,10, GARFIELD16, REACH17,
Регистры применения ЛП	*- в кардиологии такие виды регистров формируются в рамках других более крупных регистров
Регистры применения различных устройств	Регистр имплантированных в сердце устройств18
Регистры вмешательств	SAPPHERE19, CASS20
Регистры ЛПУ, врачей и т.д.	Регистр ОНМК21, Регистр ИБС22
Особые виды регистров	Регистр беременных23 Регистр новорожденных24

Примечание: GARFIELD — The Global Anticoagulant Registry in the FIELD, REACH — The REDuction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry, SAPPHERE — Stenting and Angioplasty With Protection in Patients At High-Risk for Endarterectomy, CASS — Coronary Artery Surgery Study, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

заболевания, исследование клинической и экономической эффективности, в т.ч. сравнительной различных медикаментозных, инвазивных или диагностических методов. По данным регистра могут быть выделены определенные группы риска, а также оценено оказание медицинской помощи, качество жизни (КЖ) пациентов.

Как и когортные исследования, регистры часто содержат информацию о состоянии пациента в динамике, другими словами, изменение состояния пациента может рассматриваться на протяжении определенного времени. Различия регистров и когортных исследований в большей мере базируются не на методологических аспектах, а имеют в своей основе разные цели. В регистрах уделяется большее внимание клиническим, лабораторным показателям, тактике ведения пациентов.

Зачастую цель регистра меняется с течением времени; так, например, регистры, созданные с целью контроля безопасности лекарственного препарата (ЛП) или вмешательства, в дальнейшем

могут использоваться для оценки их эффективности, выделения различных подгрупп пациентов. Таким образом, создание регистров является очень гибкой методикой, позволяющей ответить на различные вопросы современной науки.

Регистры, путем сопоставления полученных с их помощью данных с национальными и международными рекомендациями, позволяют оценить качество обследования и лечения больных на разных этапах медицинской помощи. В результате анализа полученных данных, становится возможным определить эффективность профилактики развития не фатальных и фатальных осложнений.

Все большую важность приобретает оценка безопасности применения ЛП в рамках регистров. После того как препарат зарегистрирован и его начинают назначать большому количеству пациентов существует вероятность выявления новых, ранее не описанных побочных эффектов (ПЭ). В реальной практике ЛП могут получать те категории пациентов, которые не принимали его во время проведе-

ния рандомизированных, клинических исследований (РКИ) — беременные, пациенты пожилого возраста, и, таким образом безопасность его назначения у таких пациентов описана не была.

Крупный регистр может включать в себя несколько более мелких исследований, со своими собственными дизайном и целями. Часто такие небольшие исследования проводятся по методу «случай-контроль». Например, в рамках крупного регистра ишемической болезни сердца (ИБС) в Японии были выделены группы больных, получавших и не получавших никорандил, что позволило провести оценку влияния этого препарата на исходы заболевания [14].

Данные регистров, включающих длительный период наблюдения, позволяют создать различные шкалы и индексы, предназначенные для интегральной оценки риска прогноза жизни больных. Хорошо известная шкала риска GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), позволяющая оценить прогноз жизни для пациентов, перенесших ОИМ, была создана на основе материалов регистра [15].

Виды регистров

Общепринятой классификации регистров не существует. Как правило, регистры подразделяются на группы, согласно признаку, по которому они формируются. Таким образом, выделяют:

- регистры заболеваний или событий;
- регистры применения препаратов;
- регистры применения медицинских устройств;
- регистры диагностических и лечебных вмешательств;
- регистры лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) — регистр могут формировать пациенты, объединенные одним клиническим состоянием или обратившиеся в одно ЛПУ за медицинской помощью как амбулаторной, так и госпитальной;
- особые виды регистров.

Примеры регистров приведены в таблице 2. Также возможно сочетание вышеуказанных видов регистров.

Обязательные принципы проведения регистров и их качество

Создание регистров и их последующая оценка должны подчиняться достаточно жестким методическим требованиям. Дизайн регистра планируется в соответствии с поставленными целями, которые, в свою очередь, предопределяют сбор и анализ полученных данных. Набор показателей для каждого пациента обязательно должен быть однотипным; включение пациентов в регистр должно быть сплошным, т.е. в него должны включаться или все без исключения пациенты, удовлетворяющие заданным принципам регистра, или это может быть каждый второй,

каждый пятый пациент и т.д., и ограничиваться временными или территориальными рамками, заданными в дизайне регистра; на включение пациента в регистр не должно влиять желание/нежелание исследователя.

В целом, создание регистров во многом подчиняется тем правилам, которые соблюдаются в наблюдательных исследованиях. Эти положения отражены, например, в Рекомендациях для проведения фармакоэпидемиологических исследований, разработанных Международным обществом по фармакоэпидемиологии, и в рекомендациях Американского агентства по исследованиям в области здравоохранения и качества [25, 26]. Нельзя не отметить, однако, что многие из этих требований нередко не соблюдаются, что соответственно накладывает отпечаток на качество полученных в регистре данных. Несмотря на возможность ряда исследований длительно отслеживать судьбу пациента, далеко не всегда эти исследования можно отнести к категории регистров, т.к. больные в них включаются не последовательно, а произвольно, как, например, в исследовании CLARIFY (Prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease) [27]. Соответственно, и выводы, полученные в таких исследованиях, ни в коем случае не могут рассматриваться как, полученные в рамках регистра и отражающие типичное течение болезни.

Методология создания регистра

Создание регистров предполагает ряд этапов. В первую очередь, проводится выбор центров (ЛПУ, врачей) которые будут участвовать в создании регистра. Отобранные на данном этапе центры являются важным фактором, который должен учитываться в последующей оценке данных, полученных в регистре, т.к. регистр собирает данные о рутинной, клинической практике для каждого центра, а она может в значительной степени отличаться в зависимости от территориальной принадлежности (городская или сельская местность), специализации или наличия научных баз.

На следующем этапе создается информационная карта регистра и проводится обучение медицинского персонала, задействованного в сборе материала, что приобретает особое значение в случае анализа вторичной документации и ретроспективного характера исследования.

На последующих этапах проводится набор пациентов, сбор полученных данных и создание единой базы регистра. С целью минимизировать возможные ошибки при вводе информации, проводится выборочный или сплошной аудит полученной информации. Анализ и интерпретация результатов в регистре должны проводиться с учетом возможности возникновения «смешений», обусловленных характером сбора информации.

Источники информации для создания регистров

Основой регистра является первичная документация, т.е. в первую очередь такие документы как амбулаторные карты, истории болезни. Однако содержащейся в них информации может быть недостаточно для решения задач, поставленных в регистре. Для обеспечения полноты данных создаются специальные формы (в бумажном или электронном виде), максимально отражающие объем нужной информации; естественно, это применимо только для регистров, которые проводятся проспективно. Эти формы могут дополняться различными анкетами, которые заполняют пациенты, например, для оценки приверженности проводимой терапии и т.д.

Таким образом, источниками материала для регистра могут быть как первичные данные, т.е. собранные специально для регистра, так и вторичные, собранные с иной целью и являющиеся менее специфичными и структурированными по отношению к регистру. Вторичные данные могут быть получены в результате обработки электронных или бумажных историй болезни, баз данных о смертельных исходах, баз данных ЛПУ и страховых компаний.

Объем и репрезентативность регистра

Масштаб регистра может колебаться в значительных пределах. Известны международные регистры, в которые включаются десятки тысяч больных [16–20]. С другой стороны, регистр может ограничиться рамками одного учреждения и даже структурного подразделения внутри учреждения [21, 22]. Из этого, однако, не следует, что чем крупнее регистр, тем выше его репрезентативность.

Репрезентативность данных в регистре в значительной степени зависит не только от его масштаба, но и от того, какие ЛПУ принимали участие в регистре, насколько пациенты или клиническая практика в них типичны. Если медицинские учреждения, включенные в регистр, выбираются искусственно, к примеру, являются только академическим или высокоспециализированными, то даже значительное количество включенных в него больных вовсе не свидетельствует об их типичности [5]. С другой стороны, относительно небольшой, но грамотно спланированный регистр может отразить типичное течение заболевания.

Регистры различной длительности

Регистры могут быть одномоментными и длительными (проспективными). Срок наблюдения может быть самым разнообразным, теоретически — не ограниченным. Это большое преимущество регистров. Однако при длительных сроках наблюдения всегда в той или иной степени может возникнуть проблема отклика больных, поскольку с течением времени судьба все большего и большего числа больных становится неизвестной. Если этот

отклик будет небольшим, то регистр потеряет свою репрезентативность при оценке исходов заболевания; например, в регистре больных ОКС «РЕКОРД» (Российский регистр острых коронарных синдромов) через 6 мес. удалось отследить судьбу <50% больных [28].

Регистр может быть ретроспективным, т.е. использовать данные, ранее занесенные в медицинскую документацию. Возможно сочетание ретроспективного и проспективного видов регистра. Примером такого регистра может являться исследование ЛИС (Люберецкое Исследование Смертности), в которое включались (на основе медицинской документации) все больные, перенесшие в стационаре ОИМ на территории Люберецкого района Московской области за период с 01.01.2005г по 31.12.2007г (ретроспективная часть исследования), а затем (в 2009–2010 гг.) устанавливался их жизненный статус.

Выжившие больные приглашались для обследования (проспективная часть исследования) [8–10]. Такой дизайн регистра позволяет достаточно быстро выявить всех больных, пролеченных по поводу ОИМ в стационаре за определенный период на территории региона, а далее в относительно короткие сроки получить данные об их выживаемости.

Ограничения регистров

Необходимо учитывать, что регистры имеют ряд ограничений.

В первую очередь, это касается формирования групп сравнения внутри регистров; их неоднородность может исказить полученные результаты. Искажение результатов исследований из-за разнородности пациентов и фактора приверженности может стать причиной неправильной оценки результатов анализа влияния ЛП на развитие клинических исходов. Однако в определенной степени такие проблемы удается решить с помощью математических подходов.

При анализе регистров, сфокусированном на каком-либо медицинском вмешательстве, существуют сложности в объяснении того, наблюдаемые события обусловлены самими вмешательствами, или изначальной характеристикой выборки, которая подверглась вмешательству.

Значительные смещения могут быть получены из-за выборочности или высокой специализированности центров, которые включены в регистр, а также из-за различий в количестве включенных в регистр пациентов в разных центрах, о чем упоминалось выше.

Заключение

Возможности регистров собирать информацию по нескольким факторам одновременно позволяет изучать широкий спектр различных видов

вмешательств, оценить взаимно влияющие факторы, а также клинические исходы. Более детальная информация может быть получена относительно характеристики заболевания, лечения и исходов, таких как тяжесть и течение заболевания, последовательности медицинских вмешательств и комбинации назначаемой лекарственной терапии, хирургических и других видов лечения, которые могут повлиять на течение заболевания. Регистры позволяют оценить качество оказываемой медицинской помощи, иными словами, ее соответствие общепринятым, современным, национальным и международным рекомендациям. Возможность сбора детализированной информации в рамках регистра в лучшую сторону отличает их от административных баз данных и рутинной медицинской документации.

Исследования, выполненные на базе регистров, в большей мере достоверно отражают клинические исходы, чем РКИ, т.к. они менее требовательны к характеристикам включаемых пациентов и клинических центров, а также лучше отражают эффективность и безопасность проводимой терапии в реальной практике. Исследования на базе регистров позволяют наблюдать пациентов в течение длительного времени.

Одной из особенностей регистра, отмеченных ранее, является то, что в него больные включаются не произвольно (как в некоторые наблюдательные исследования), а в соответствии со строгим принципом последовательности. Все это может оказаться весьма полезным для изучения эффективности и безопасности ЛП. Более конкретно, это дает возможность:

- Получить репрезентативную популяцию больных достаточного объема, при наблюдении за которой есть время определить достаточное количество конечных точек;

- Изучить эффективность лечения у широкого спектра больных;
- Отслеживать конечные точки на протяжении достаточно длительного периода (при желании, неограниченно долго).

Поскольку больные и их лечащие врачи не отбираются специально, высока вероятность того, что качество лечения и его соответствие современным рекомендациям внутри регистра будет сильно различаться. Таким образом, высока вероятность того, что конкретные ЛП, даже обязательные к назначению в определенной клинической ситуации, могут назначаться далеко не всем больным. Это, в свою очередь, дает возможность формировать внутри регистра более или менее одинаковые группы, различающиеся между собой фактом приема или не приема конкретного ЛП или их комбинаций.

Ведение регистра можно дополнить изучением приверженности лечению с использованием специальной анкеты, что также позволит делить больных на группы в зависимости от приема ЛП. Регистры позволяют лучше отслеживать безопасность проводимой терапии, т.к. во-первых, дают возможность включения большего числа пациентов, чем в РКИ; а во-вторых, наблюдать их более длительно, чем в РКИ; хорошо известно, что многие побочные действия были выявлены уже после регистрации и выхода препарата на рынок.

Таким образом, исследования, выполненные на базе грамотно спланированных и проведенных регистров, могут обеспечить понимание процессов происходящих в реальной клинической практике, оценить результаты лечения пациентов, его безопасность, сравнительную эффективность и рентабельность, а также может служить источником информации для разработки и принятия решений на уровне регуляторных органов.

Литература

1. Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S. Pharmacoeconomics 5th Ed 2012; 976 P.
2. Metelitsa VI, Mazur NA. Epidemiology and prevention of coronary heart disease. М., «Medicine» 1976; 168 P. Russian (Метелица В.И., Мазур Н.А. Эпидемиология и профилактика ишемической болезни сердца. М., «Медицина» 1976; 168 с).
3. Zjablov Jul, Okrugin SA, Orlova SD. Long-term trends of morbidity, mortality and mortality from acute coronary catastrophes in the open population of Tomsk. The results of monitoring under the Register of acute myocardial infarction (1984–1998). Cardiology 2001; 7: 54. Russian (Зяблов Ю.И., Округин С.А., Орлова С.Д. Многолетние тренды заболеваемости, смертности и летальности от острых коронарных катастроф в открытой популяции Томска. Результаты наблюдения по программе «Регистр острого инфаркта миокарда» (1984–1998 гг.). Кардиология 2001; 7: 54).
4. Gafarov VV, Gorohova EV, Gafarova AV, Tatarinova VV. Acute myocardial infarction in the Arctic region of Russia (Yakutsk) among those aged 25–64 years (WHO program "Register of acute myocardial infarction"). Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences 2010; 30 (3): 64–70. Russian (Гафаров В.В., Горохова Е.В., Гафарова А.В., Татаринова В.В. Острый инфаркт миокарда в арктическом регионе России (г. Якутск) среди населения в возрасте 25–64 лет (программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»). Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук 2010; 30 (3): 64–70).
5. Eerlikh AD, Graciansky NA on behalf of the RECORD registry participants/ Registry REKORD. Treatment of patients with acute coronary syndromes in hospitals with and without the possibility of the invasive coronary procedures. Cardiology 2010; 7: 8–14. Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. и участники регистра РЕКОРД/Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. Кардиология 2010; 7: 8–14).
6. Erlikh AD, Graciansky NA. Acute coronary syndrome without ST elevation in the real practice of Russian hospitals. Comparative data registers "RECORD-2" and "RECORD". Cardiology 2012; 10: 9–16. Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром без подъемов ST в реальной практике российских стационаров. Сравнительные данные регистров «РЕКОРД-2» и «РЕКОРД». Кардиология 2012; 10: 9–16).

7. Kosmacheva ED, Pozdnjakova OA, Kruberg LK, et al. The first results of the register of acute coronary syndromes in the Krasnodar Region. *AtheroTromboz* 2010; 1: 109–14. Russian (Космачева Е.Д., Позднякова О.А., Крубег Л.К. и др. Первые результаты регистра острых коронарных синдромов в Краснодарском крае. *Атеротромбоз* 2010; 1: 109–14).
8. Martsevich SYu, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. LIS Study (Lyubertsy Study of mortality in patients after acute myocardial infarction): the patients' portrait. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 10 (6): 89–93. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10 (6): 89–93).
9. Martsevich SYu, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. Lubertsy study on mortality in patients with prior acute myocardial infarction. The first results of the study "LIS". *Klinitsist (the Clinician)* 2011; 1: 24–7. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Люберецкое исследование по изучению смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Первые результаты исследования «ЛИС». *Клиницист* 2011; 1: 24–7).
10. Martsevich SYu, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. The LIS study (Lubertsy study of mortality in patients with acute myocardial infarction). Evaluation of pharmacotherapy. Part 1. Treatment of patients before myocardial infarction and its influence on hospital mortality. *Rational Pharmacother Card* 2012; 8 (5): 681–4. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда и как это влияет на смертность в стационаре. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2012; 8 (5): 681–4).
11. Gafarov VV, Gafarova AV, Blaginina MYu. The WHO program "Register of acute myocardial infarction," 25-year epidemiological study of myocardial infarction in Russia (1977–2001). *Cardiology* 2005; 8: 48–50. Russian (Гафаров В.В., Гафарова А.В., Благинина М.Ю. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: 25-летнее эпидемиологическое исследование инфаркта миокарда в России (1977–2001). *Кардиология* 2005; 8: 48–50).
12. Boytsov SA, Krivonos OV, Oshhepkova EV, et al. Evaluation of the measures aimed at reducing the death rate from cardiovascular disease in the regions included in the program in 2008, according to the monitoring of the Health Ministry and the Russian Register of ACS. *Manager of Health* 2010; 5: 19–29. Russian (Бойцов С.А., Кривonos О.В., Ощепкова Е.В. и др. Оценка эффективности реализации мероприятий, направленных на снижение смертности от сосудистых заболеваний в регионах, включенных в программу в 2008 году, по данным мониторинга Минздравсоцразвития России и Регистра ОКС. *Менеджер здравоохранения* 2010; 5: 19–29).
13. Gliklich RE. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide* 2010; 348 P.
14. Horinaka S, Yabe A, Yagi H. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Circ J* 2010; 74 (3): 503–9.
15. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2007; 153 (1): 29–35.
16. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *Am Heart J* 2012; 163 (1): 13–9, e11.
17. Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S. The REDuction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am Heart J* 2006; 151 (4): 786, e1–10.
18. American College of Cardiology. National Cardiovascular Data Registry. <https://www.ncdr.com/WebNCDR/ICD/>.
19. Massop D, Dave R, Metzger C. Stenting and angioplasty with protection in patients at high-risk for endarterectomy: SAPHIRE Worldwide Registry first 2,001 patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73 (2): 129–36.
20. Myers WO, Blackstone EH, Davis K. CASS Registry long-term surgical survival. *Coronary Artery Surgery Study. JACC* 1999; 33 (2): 488–98.
21. Flint AC, Kamel H, Navi BB. Inpatient statin use predicts improved ischemic stroke discharge disposition. *Neurology* 2012; 78 (21): 1678–83.
22. Gajsenok OV, Marcevic SYu, Kalashnikov SJu, et al. *Profilakticheskaia medicina (Preventive medicine)* 2012; 15 (6): 41–5. Russian (Гайсенок О.В. Марцевич С.Ю., Калашников С.Ю. и др. Оценка информативности дуплексного сканирования сонных артерий в рамках комплексной методики верификации диагноза ИБС в практическом здравоохранении. *Профилактическая медицина* 2012; 15 (6): 41–5).
23. Wikner BN, Sparre LS, Stiller CO. Maternal use of thyroid hormones in pregnancy and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87 (6): 617–27.
24. Cnattingius S, Ericson A, Gunnarskog J. A quality study of a medical birth registry. *Scand J Soc Med* 1990; 18 (2): 143–8.
25. Kennedy L, Craig A. M. Global registries for measuring pharmaco-economic and quality-of-life outcomes: focus on design and data collection, analysis and interpretation. *Pharmacoeconomics* 2004; 22 (9): 551–68.
26. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2008; 17: 200–8.
27. Steg PG. Heart rate management in coronary artery disease: the CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2009; 11 (Suppl. D): D13–8.
28. Erlikh AA, Gratsiansky NA. on behalf of the RECORD registry participants. Six Months Results of the Russian Independent Registry of Acute Coronary Syndromes RECORD. *Cardiology* 2011; 51 (12): 11–6. Russian (Эрлих А.А., Грацианский Н.А. Результаты шестимесячного наблюдения за больными с острыми коронарными синдромами в Российском регистре РЕКОРД. *Кардиология* 2011; 12: 11–6).

Динамика показателей левого желудочка сердца при длительной терапии ренопаренхиматозной артериальной гипертензии

Боровкова Н. Ю.¹, Боровков Н. Н.¹, Хорькина Ю. А.¹, Обухова Е. О.¹, Аршинова А. И.²

¹ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия МЗ России; ²ГБУЗ Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко, Нижний Новгород, Россия

Цель. Уточнить динамику показателей состояния левого желудочка (ЛЖ) сердца в результате длительной терапии ренопаренхиматозной артериальной гипертензии (РАГ) у больных первичным хроническим гломерулонефритом (ХГН) с сохранной функцией почек.

Материал и методы. Длительно наблюдали 136 больных РАГ, с сохранной функцией почек. Исследовали клиническое артериальное давление (АД), суточное мониторирование АД (СМАД), показатели эхокардиографии (ЭхоКГ) на фоне поликомпонентной антигипертензивной (АГТ) и патогенетической терапии больных РАГ. Оценивали динамику показателей структурно-функционального состояния ЛЖ сердца в результате лечения.

Результаты. Длительное комплексное лечение больных РАГ привело к достоверному снижению клинического АД, улучшению показателей СМАД. При этом был получен регресс признаков гипертро-

фии ЛЖ (ГЛЖ), улучшение его диастолической и систолической функций.

Заключение. Длительная поликомпонентная АГТ в комплексе с патогенетической у больных РАГ, с сохранной функцией почек, приводит не только к снижению АД и улучшению его суточного профиля, но и к регрессу ГЛЖ с восстановлением диастолической и систолической функций.

Ключевые слова: ренопаренхиматозная артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка сердца.

Поступила 14/05–2012

Принята к публикации 31/01–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (1): 10–16

Dynamics of left ventricular parameters in the long-term treatment of renal parenchymatous arterial hypertension

Borovkova N. Yu.¹, Borovkov N. N.¹, Khor'kina Yu. A.¹, Obukhova E. O.¹, Arshinova A. I.²

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy; ²N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital. Nizhny Novgorod, Russia

Aim. To investigate the dynamics of left ventricular (LV) parameters during the long-term treatment of renal parenchymatous arterial hypertension (RPAH) in patients with primary chronic glomerulonephritis and preserved renal function.

Material and methods. The long-term follow-up included 136 RPAH patients with preserved renal function. Clinical assessment of blood pressure (BP) levels, 24-hour BP monitoring, and Doppler echocardiography (EchoCG) were performed at baseline and during the complex antihypertensive therapy (AHT) and pathogenetic therapy of RPAH patients. The treatment-related dynamics of LV structure and function was evaluated.

Results. The long-term complex treatment of RPAH patients resulted in significantly reduced clinical BP levels, improved 24-hour BPM parameters, LV hypertrophy (LVH) regression, and improved diastolic and systolic LV function.

Conclusion. The long-term complex AHT, in combination with pathogenetic therapy, resulted not only in reduced BP levels and improved circadian BP profile, but also in improved diastolic and systolic LV function and LVH regression among RPAH patients with preserved renal function.

Key words: renal parenchymatous arterial hypertension, left ventricular hypertrophy.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (1): 10–16

Структурно-функциональное состояние левого желудочка сердца (ЛЖ) объективно отражает наличие и характер поражения сердца как органа-мишени при артериальной гипертензии (АГ) [1]. Благодаря возможностям современных методов исследования сердца, накоплены данные, свидетельствующие о степени тяжести и прогностической значимости ремоделирования миокарда ЛЖ сердца. Установлено, что гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) — значимый фактор риска (ФР) внезапной смерти

(ВС), сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма [2–4].

Доказано, что АГ является основным механизмом, потенцирующим развитие процессов ремоделирования сердца [1, 4]. В генезе развития ГЛЖ наряду с уровнем артериального давления (АД) не меньшее значение имеет продолжительность самой АГ [4]. По данным ряда исследований показана зависимость развития ГЛЖ при АГ от нарушений суточного профиля АД [2, 4, 5]. Важной при

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (831) 438–93–27

E-mail: borovkov-nn@mail.ru

[Боровкова Н. Ю. — профессор кафедры внутренних болезней и сестринского дела, Боровков Н. Н.* — заведующий кафедрой госпитальной терапии им. В. Г. Вогралика, Хорькина Ю. А. — аспирант кафедры госпитальной терапии им. В. Г. Вогралика, Обухова Е. О. — доцент кафедры госпитальной терапии им. В. Г. Вогралика, Аршинова А. И. — врач ультразвуковой диагностики отделения функциональной диагностики].

ГЛЖ также является роль неадекватной антигипертензивной терапии (АГТ) [4, 5].

Исследования последних лет показали, что формирование ГЛЖ у лиц с хронической болезнью почек (ХБП) регистрируется чаще на 25–50%, чем в общей популяции (20%) и зависит от стадии, наличия гипертензивного синдрома и почечной недостаточности (ПН) [6, 9]. При этом ГЛЖ рассматривают как наиболее частый вариант кардиоваскулярной патологии у лиц с хронической ПН (ХПН) и считают независимым ФР смерти больных, получающих заместительную почечную терапию [6–8].

При ренопаренхиматозных заболеваниях с синдромом АГ частота выявления ГЛЖ сильно варьирует: 4–76% в случаях додиализной ХПН, и до 92% при терминальной стадии ХПН [6, 7, 9]. Есть сведения, что перед началом диализной терапии 70–95% больных имеют ГЛЖ, 28–32% дилатацию ЛЖ. В 16% случаях выявляется систолическая дисфункция ЛЖ сердца [6–8].

В патогенезе формирования ГЛЖ при АГ у больных с ХБП ведущим фактором служит влияние длительной перегрузки давлением и объемом [9]. Некоторая роль отводится уремии и анемии [6, 9]. Установлено также, что в случае ХПН развитию ремоделирования миокарда и кардиоваскулярной патологии в целом способствуют гиперфосфатемия, вторичный гиперпаратиреоз, гипергомоцистеинемия, а также окислительный стресс (ОС) и синдром хронического воспаления [6, 9].

В отличие от эссенциальной АГ, данные о состоянии ЛЖ у гипертензивных больных, имеющих сохранную функцию почек, при ренопаренхиматозной патологии скудны и приводятся преимущественно в качестве сравнения в исследованиях, посвященных ХПН [9]. Между тем раннее выявление структурно-функциональных нарушений ЛЖ у указанных пациентов имеет большое практическое значение с позиций своевременного назначения адекватной терапии.

На пути профилактики развития ГЛЖ и возможного ее регресса при ХБП остается актуальной проблема достижения «целевого» уровня АД и его поддержания. В международных и национальных рекомендациях в качестве такового для больных с патологией почек, имеющих АГ, приняты значения <130/80 мм рт.ст. [1, 10]. Однако с позиций оценки эффективности лечения гипертензивного синдрома при заболеваниях почек, важным является не только нормализация АД, но и влияние АГТ на органы-мишени, включая возможность обратного развития ГЛЖ.

С учетом вышеизложенного целью настоящего исследования явилось уточнить динамику показателей состояния ЛЖ сердца в результате длительной терапии ренопаренхиматозной АГ (РАГ) у больных

первичным хроническим гломерулонефритом (ХГН) с сохранной функцией почек.

Материал и методы

В условиях нефрологического отделения и областной консультативной поликлиники Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко (НОКБ), наблюдались 136 больных (57 женщин и 79 мужчин) гипертонической формой первичного ХГН (далее трактуются как больные РАГ).

Диагноз первичного ХГН устанавливался на основании клинико-лабораторного обследования и морфологического исследования биоптата почки.

Средний возраст обследованных составил $39,2 \pm 14,6$ лет, длительность заболевания — $6,9 \pm 2,7$ лет, синдрома АГ $7,5 \pm 1,2$ года. 1 степень (ст.) тяжести АГ [1] имели 24 больных ХГН, 2–81 и 3–31 больной. На начало исследования ни у кого из пациентов не было признаков ХПН (по классификации С. И. Рябова) [11]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) [12] среди всех пациентов не была <60 мл/мин/1,73 м².

Группу сравнения составили 35 пациентов аналогичного возраста с первичным ХГН, имеющих изолированный мочевого синдром, и 40 здоровых лиц (с целью получения параметров нормы).

Клиническое АД измерялось методом Н. С. Короткова в утренние часы в области переднеплечевой ямки в положении сидя после 5-минутного отдыха трижды на одной и той же руке с интервалом 5 мин. За истинное принимали среднее значение 3 измерений.

Больным АГ проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) прибором «BPLab» (Россия) по стандартной схеме [13]. Рассчитывались средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) за сутки (24), дневные (д) и ночные (н) часы; индекс времени (ИВ) нагрузки АД; степень ночного снижения (СНС) АД.

Исследовали структурно-функциональные показатели ЛЖ методом эходоплерокардиографии ((ДЭхоКГ) ЭхоКГ) на ультразвуковом сканере «Aloka 4000», (Япония) датчиком с частотой 3,5 МГц из парастернальной и апикальной позиций в положении лежа на левом боку.

Определялись толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) в см, величины конечных диастолического и систолического размеров и объемов ЛЖ (КДР и КСР ЛЖ, КДО и КСО, соответственно в см). Расчет объемов ЛЖ проводился по формуле Teicholtz L [14] в мл. Масса миокарда ЛЖ рассчитывалась по формуле [1] в г. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (в мл/м²).

Критериями ГЛЖ считали 2 из 3 признаков — МЖП и/или ЗСЛЖ $\geq 1,1$ см, ММЛЖ ≥ 225 г, ИММЛЖ ≥ 124 г/м² у мужчин и 109 г/м² у женщин [1]. Показатели систолической функции ЛЖ рассчитывались по формулам в%: фракция выброса (ФВ) = $(\text{УО}/\text{КДО}) \cdot 100\%$, где УО — ударный объем ЛЖ ($\text{УО} = \text{КДО} - \text{КСО}$ в мл).

Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась из апикальной четырехкамерной позиции по доплеровским характеристикам трансмитрального кровотока. Определялись максимальные скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е) и предсердной систолы (А) в см/с, их соотношение Е/А, время изоволюметриче-

Таблица 1

Количество и сочетание различных АГП, использованных для лечения больных РАГ

Степень АГ	Количество препаратов	Используемые комбинации препаратов	
1	2	ИАПФ+ АК	ИАПФ+ β-АБ
2	3	ИАПФ+ АК+ АИР	ИАПФ+ АК+ β-АБ
3	4	ИАПФ+ АК+ β-АБ+ АИР	ИАПФ+ АК+ β-АБ+ Д

Таблица 2

Динамика показателей клинического АД у больных РАГ в результате 12-месячной АГТ (М±m, n=136)

показатель	Больные АГ 1 ст.			Больные АГ 2 ст.			Больные АГ 3 ст.		
	До лечения (n=24)	ИАПФ+АК (n=12)	ИАПФ+β-АБ (n=12)	До лечения (n=81)	ИАПФ+АК+АИР (n=41)	ИАПФ+АК+β-АБ (n=40)	До лечения (n=31)	ИАПФ+АК+β-АБ+АИР (n=15)	ИАПФ+АК+β-АБ+Д (n=16)
САД, мм рт.ст.	149,8±4,9	124,3±3,2**	123,50±4,9**	163,2±6,9	128,2±5,6**	125,0±3,7**	207,5±13,0	133,3±10,5***	136,2±12,4***
ДАД, мм рт.ст.	94,3±2,5	74,3±3,2**	74,00±3,1**	100,2±7,8	78,9±5,0**	77,8±4,2**	113,0±10,3	84,5±7,8***	84,9±6,3***

Примечание: * – p<0,01; ** – p<0,001; *** – p<0,0001 достоверность отличия показателей до и после лечения.

ского расслабления (IVRT) в мс, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения (DT) в мс. При анализе пиков Е и А принимали во внимание то, что в норме пик Е всегда больше пика А. Величина последнего в среднем должна составлять 57% от амплитуды первого [15].

В основной группе (ОГ) больных, имеющих РАГ, исходное обследование проводилось до назначения планируемой АГТ с контрольным периодом «washout» 4–5 сут. При этом принималось во внимание, что 80% больных, хотя и не регулярно, но все-таки лечились до начала исследования различными антигипертензивными препаратами (АГП). Важно подчеркнуть, что до начала исследования ни один пациент с АГ не имел «целевых» показателей АД.

Схема лечения РАГ предполагала общепринятые подходы в виде немедикаментозного: ограничение пищевой соли в диете, вне стационара щадящий режим труда и отдыха, и медикаментозного лечения.

При выборе медикаментозной терапии опирались на сложившиеся принципы лечения АГ у лиц с заболеваниями почек [1], применяя комбинацию 2–4 АГП различных групп (таблица 1).

В работе в качестве базисного препарата использовался ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) рамиприл в дозе 5–10 мг/сут. Кроме указанного ИАПФ в различных комбинациях назначались антагонист кальция (АК) амлодипина безилат 5–10 мг/сут., кардиоселективный β-адреноблокатор (β-АБ) метопролола тартрат 50–100 мг/сут., селективный агонист имидазолиновых рецепторов (АИР) рилменидин 1 мг/сут. и диуретик (Д) гидрохлортиазид (12,5 мг/сут.).

У всех больных с учетом клинико-морфологического варианта ХГН использовалась патогенетическая иммуносупрессивная терапия. Согласно существующим рекомендациям [1], в качестве дезагреганта в комплексном лечении больных применяли дипиридамола и с учетом показателей липидного обмена назначали гиполипидемическую терапию.

Для корректной оценки динамики параметров ДЭхоКГ больных РАГ под влиянием проводимой длительной АГТ были использованы показатели клинического АД и СМАД.

Срок наблюдения за больными РАГ составил 12 мес. К этому времени 27 пациентов выбыли из исследования по различным причинам: семейные обстоятельства, отказ от предложенной терапии, перемена места жительства, в 14 случаях — развитие ХПН. У 23, из числа участников исследования и длительно наблюдавшихся нефрологом НОКБ, при условии сохранившейся функциональной способности почек, прослежена 5-летняя динамика показателей ЭхоКГ на фоне вышеуказанной АГТ и иммуносупрессивной терапии.

Проведение настоящего исследования одобрено этическим комитетом НОКБ. У всех больных получено информированное согласие на участие.

Результаты исследования обработаны при помощи пакета программ «STATISTICA 6.0» (StatSoft, Inc., США). Определялись средние величины (М), ошибки средней (m). Данные представлены в виде М±m. Характер распределения оценивался при помощи критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Вилкса. При нормальном распределении для определения различий между двумя группами использовался t-критерий Стьюдента. Из непараметрических методов применен критерий Вилкоксона. В качестве критерия достоверности различий принималась величина p<0,05.

Результаты и обсуждение

Динамика показателей АД у больных РАГ с сохранной функцией почек за период 12 мес АГТ появилась в виде достоверного снижения клинических значений САД и ДАД (таблица 2). Чем тяжелее была ст. АГ, тем значительно снижалось АД от исходно высоких значений. При этом отмечено достижение «целевых» значений АД среди всех лечившихся больных ХГН мягкой, у 89% умеренной и 52% высокой АГ.

Изменение показателей СМАД в результате проводимой терапии также было положительным. У всех больных РАГ отмечено уменьшение среднесуточных, среднедневных и средненочных

Таблица 3

Среднесуточные показатели СМАД у больных РАГ в результате 12-месячной АГТ ($M \pm m, n=136$)

показатель	Больные АГ 1 ст.			Больные АГ 2 ст.			Больные АГ 3 ст.		
	До лечения (n=24)	ИАПФ+АК (n=12)	ИАПФ+ β-АБ (n=12)	До лечения (n=81)	ИАПФ+АК +АИР (n=41)	ИАПФ+АК + β-АБ (n=40)	До лечения (n=31)	ИАПФ+АК + β-АБ+АИР (n=15)	ИАПФ+АК + β-АБ+Д (n=16)
САД, мм рт.ст.	129,5±3,7	128,5±6,3	128,7±4,4	139,3±9,3	129,0±7,7	121,3±8,4	160,3±10,8	135,3±9,8*	136,2±12,1*
ДАД, мм рт.ст.	83,7±5,8	74,0±7,0	78,0±6,9	88,4±7,8	80,4±5,1	75,5±7,6	111,0±11,7	86,6±12,6*	86,9±11,3*
ИВСАД, %	40,2±17,3	16,2±6,6*	19,5±13,7	61,9±21,7	31,5±19,5	18,3±17,0*	87,4±17,0	47,5±19,8*	49,6±18,1*
ИВДАД, %	41,8±17,8	8,5±4,8*	17,8±18,4	57,1±15,4	32,5±17,0	21,7±18,9*	85,2±20,5	45,0±19,0*	46,4±18,9*
СНС САД, %	8,8±4,7	8,5±3,5	11,0±3,7	5,2±3,7	9,4±6,5	11,8±2,4**	2,1±7,8	5,40±5,3	6,2±3,6
СНС ДАД, %	10,5±5,4	14,0±4,2	15,0±4,2	7,5±9,7	10,7±6,8	12,7±4,0	4,4±8,4	7,00±4,9	8,3±3,9

Примечание: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$ – достоверность отличия показателей до и после лечения.

Таблица 4

Среднедневные и средненочные СМАД у больных РАГ в результате 12-месячной АГТ ($M \pm m, n=136$)

показатель	Больные АГ 1 ст.			Больные АГ 2 ст.			Больные АГ 3 ст.		
	До лечения (n=24)	ИАПФ+АК (n=12)	ИАПФ+ β-АБ (n=12)	До лечения (n=81)	ИАПФ+АК +АИР (n=41)	ИАПФ+АК + β-АБ (n=40)	До лечения (n=31)	ИАПФ+АК + β-АБ+АИР (n=15)	ИАПФ+АК + β-АБ+Д (n=16)
среднедневные									
САД, мм рт.ст.	132,2±5,5	130,0±5,6	131,5±4,9	141,5±8,8	132,1±7,4	124,7±9,9	161,8±21,8	130,5±8,1*	131,6±7,5*
ДАД, мм рт.ст.	86,1±6,2	76,0±8,4	80,7±8,6	90,8±8,2	82,9±5,2	77,3±7,5	108,5±13,4	84,3±10,4*	86,1±8,0*
ИВ САД, %	32,1±12,3	10,0±4,2*	14,7±5,7*	52,1±26,3	15,0±10,6*	13,6±11,8*	92,1±22,8	47,3±20,3*	56,2±28,1*
ИВ ДАД, %	38,2±17,4	7,5±6,6*	14,2±5,3*	52,5±19,2	22,4±10,0*	18,9±12,2*	79,9±22,0	31,0±25,6*	33,9±20,2*
средненочные									
САД, мм рт.ст.	120,4±6,9	121,0±7,0	118,0±5,4	132,1±13,3	119,0±10,0	111,8±8,1	155,4±18,5	130,8±16,7*	129,5±6,3*
ДАД, мм рт.ст.	76,9±5,3	65,5±3,5	68,0±3,5	82,3±9,9	73,1±7,2	69,1±7,4	96,0±11,9	73,0±10,4*	78,1±4,0*
ИВ САД, %	40,4±22,4	32,0±18,2	32,2±19,3	69,6±17,7	32,2±15,4*	23,2±23,0*	96,6±9,8	60,8±23,4*	65,1±16,8*
ИВ ДАД, %	34,0±23,2	7,5±6,2	14,7±10,6	59,9±18,5	30,9±10,9*	20,3±20,0*	86,9±20,9	71,0±31,6	69,3±27,3

Примечание: * – $p < 0,01$ – достоверность отличия показателей до и после лечения.

значений САД и ДАД, особенно при высокой ст. подъема АД ($p < 0,01$) (таблицы 3 и 4).

Важным результатом АГТ у лечившихся следует считать снижение ИВ нагрузки АД (таблицы 3 и 4) и увеличение СНС (таблица 3). При этом в результате лечения РАГ значения СНС неуклонно росли. Таким образом, неблагоприятный суточный ритм АД у лечившихся в результате лечения сменялся на более благоприятный.

Вопрос полного восстановления суточного ритма АД у всех больных АГ на фоне АГТ остается проблемой не только для симптоматических АГ. Возможность его восстановления неоднократно обсуждалась исследователями на примере эссенциальной АГ и на современном этапе осталась не достижимой [1, 5, 13]. В этом отношении данные настоящей работы аналогичны, 12 мес. комбинированного лечения РАГ дало лишь частичное восстановление показателей

суточного ритма у всех больных. Возможно, что это обусловлено еще тем, что для АГ у больных с патологией почек характерны частые и тяжелые нарушения суточного ритма АД [5, 6].

Показатели структурно-функциональных характеристик ЛЖ по данным ДЭхоКГ у больных РАГ, имеющих сохранную функцию почек, оценивали в целом по группе, сравнивая с показателями нормотензивных больных ХГН и здоровых лиц.

Полученные значения представлены в таблице 5.

Нормотензивные пациенты с ХГН практически не имели достоверной разницы в показателях ДЭхоКГ со здоровыми лицами. В отличие от них больные РАГ имели ряд особенностей в параметрах ДЭхоКГ.

Толщина МЖП и ЗСЛЖ у лиц с РАГ в целом по группе, хотя и не достоверно, но все-таки имела тенденцию к большим значениям, чем у нормотензивных больных ХГН и здоровых лиц.

Таблица 5

Структурно-функциональные параметры ЛЖ у больных РАГ по данным ДЭхоКГ в сравнении с нормотензивными больными и здоровыми лицами ($M \pm m$)

Показатель	Больные РАГ (n=136)	Больные без АГ (n=35)	Здоровые (n=40)
МЖП, см	1,19±0,12	0,87±0,18	0,90±0,18
ЗСЛЖ, см	1,16±0,23	0,90±0,13	0,88±0,16
КДР, см	5,03±0,06	4,40±0,52	4,38±0,54
КСР, см	3,47±0,09	3,15±0,29	3,01±0,62
КДО, мл	120,42±4,33	115,14±16,59	117,26±14,00
КСО, мл	52,33±3,57	46,32±10,66	48,12±8,93
ММЛЖ, г	274,45±50,79*	185,34±26,15	181,38±38,11
ИММЛЖ, г/м ²	152,95±28,91*	101,38±19,92	95,24±15,64
ФВ, %	57,30±1,41	61,13±6,64	62,24±7,62
УО, мл	68,07±9,85	72,95±10,45	78,34±6,32
Е, см/с	51,00±2,31**	64,20±8,13	68,20±15,42
А, см/с	59,66±7,34**	53,02±7,93	46,15±4,51
Е/А	0,80±0,07*	1,12±0,16	1,26±0,24
IVRT, мс	95,41±4,44	93,11±12,42	89,31±15,42
DT, мс	182,45±8,15	170,20±14,65	173,44±28,15

Примечание: * $p < 0,01$ — отличие показателей больных РАГ от нормотензивных больных и здоровых лиц; ** $p < 0,01$ — отличие показателей больных РАГ от здоровых лиц.

Таблица 6

Динамика параметров структурно-функционального состояния ЛЖ по данным ДЭхоКГ у больных с РАГ под влиянием АГТ в течение 12 мес и 5 лет ($M \pm m$)

Показатель	Больные с РАГ		
	до лечения АГ (n=136)	после 1 года лечения АГ (n=109)	после 5 лет лечения АГ (n=23)
МЖП, см	1,19±0,12	1,10±0,09	1,10±0,08
ЗСЛЖ, см	1,16±0,23	0,98±0,09	0,94±0,11
КДР, см	5,03±0,06	4,87±0,28	5,00±0,22
КСР, см	3,47±0,09	3,18±0,28	3,15±0,25
КДО, мл	120,42±4,33	111,24±14,79	118,37±12,04
КСО, мл	52,33±3,57	41,12±8,79	42,78±9,35
ММЛЖ, г	274,45±50,79	206,01±15,76*	209,19±13,41*
ИММЛЖ, г/м ²	152,95±28,91	114,84±16,35**	118,30±17,73**
ФВ, %	57,30±1,41	63,06±5,65	64,11±4,80*
УО, мл	68,07±9,85	70,14±11,94	75,51±8,26
Е, см/с	51,00±2,31	57,05±23,64	62,25±21,70
А, см/с	59,66±7,34	54,97±20,07	55,75±10,89
Е/А	0,80±0,07	1,03±0,04*	1,11±0,25**
IVRT, мс	95,41±4,44	81,31±13,30	84,25±11,35
DT, мс	182,45±8,15	188,54±48,42	192,38±11,38

Примечание: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$ — различие показателей до и в результате лечения больных РАГ.

При этом ММЛЖ и ИММЛЖ были достоверно больше у гипертензивных больных ($p < 0,01$). Это указывало на наличие признаков ГЛЖ у больных РАГ с сохранной функцией почек.

Одновременно у них выявлялись признаки диастолической дисфункции (таблица 5) в виде значимого уменьшения скорости пика Е в сравнении со здоровыми ($p < 0,01$) и достоверного увеличения скорости пика А в сравнении со здоровыми ($p < 0,01$) со снижением показателя Е/А в сравнении

с нормотензивными больными и здоровыми ($p < 0,01$). Очевидно, это было связано с замедлением активной диастолической релаксации и связанным с ней уменьшением диастолического наполнения гипертрофированного ЛЖ. Таким образом, можно говорить о том, что для РАГ в условиях сохранной функции почек в общей картине структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ сердца наряду с ГЛЖ характерно нарушение его диастолической функции.

ФВ значительно не изменялась у больных РАГ, хотя наметилась тенденция к ее снижению в сравнении со здоровыми лицами и нормотензивными больными (таблица 5).

Необходимо заметить, что в данном случае по некоторым показателям достоверной разницы исследуемых параметров не получено, т.к. ОГ больных РАГ в целом включала и лиц с мягкой АГ у которых предположительно структурно-функциональных изменений ЛЖ могло не быть.

В настоящей работе проанализирована взаимосвязь показателей суточной динамики АД по данным СМАД с особенностями структурно-функционального состояния ЛЖ сердца у больных РАГ. Положительная корреляционная зависимость выявлена между увеличением толщины МЖП и ростом ряда показателей СМАД: САД₂₄ ($r=0,544$, $p<0,01$), ИВ₂₄ нагрузки САД₂₄ ($r=0,510$, $p<0,01$), САД₂₄ ($r=0,501$, $p<0,01$), САДн ($r=0,567$, $p<0,01$), ДАДн ($r=0,462$, $p<0,05$), ИВн нагрузки как САДн ($r=0,621$, $p<0,001$), так и ДАДн ($r=0,460$, $p<0,05$). Одновременно установлена отрицательная корреляция толщины МЖП с нарушением суточного ритма АД. При этом чем меньше была СНС как САД, так и ДАД, тем больше были значения толщины МЖП — ($r=-0,461$, $p<0,05$ и $r=-0,509$, $p<0,01$), соответственно.

Прослежено увеличение толщины ЗСЛЖ с ростом ИВ нагрузки САД₂₄ ($r=0,465$, $p<0,01$), САДн ($r=0,445$, $p<0,05$), ДАДн ($r=0,405$, $p<0,05$), ИВ САД и ДАД ($r=0,507$, $p<0,01$ и $r=0,401$, $p<0,05$). Отрицательная связь выявлена между ростом толщины ЗСЛЖ и нарушением суточного ритма АД (по СНС) как САД, так и ДАД ($r=-0,461$, $p<0,01$ и $-r=0,509$, $p<0,01$), соответственно.

ММЛЖ и ИММЛЖ коррелировали с ростом САДн ($r=0,498$, $p<0,01$ и $r=0,440$, $p<0,05$), ДАДн ($r=0,454$, $p<0,05$ и $r=0,412$, $p<0,05$), ИВ нагрузки САДн ($r=0,570$, $p<0,01$ и $r=0,465$, $p<0,01$) и ДАДн ($r=0,416$, $p<0,05$ и $r=0,469$, $p<0,05$), СНС САД ($r=-0,486$, $p<0,01$ и $r=-0,396$, $p<0,05$). ММЛЖ увеличивалась с уменьшением СНС ДАД ($r=-0,461$, $p<0,05$).

Выявлена также корреляционная связь нарушений диастолической функции ЛЖ и показателей СМАД. Показатель пика А возрастал при уменьшении СНС как САД ($r=-0,492$, $p<0,05$), так и ДАД ($r=-0,430$, $p<0,05$). А Е/А было ниже при снижении СНС САД ($r=0,375$, $p<0,05$). С этим согласовывалась положительная корреляция показателя DT со САДн ($r=0,506$, $p<0,01$) и ДАДн ($r=0,538$, $p<0,01$), ИВ САДн ($r=0,545$, $p<0,01$).

Обобщая полученные результаты можно сделать вывод о положительной корреляционной зависимости у больных РАГ с сохранной функцией почек ГЛЖ от роста величины АД за все время сут и нарушения его суточного ритма. У этих больных имеется связь ночной АГ с наличием диастолической дисфункции ЛЖ.

Анализ динамики показателей ДЭхоКГ под влиянием 12-месячной АГТ у больных РАГ выявил положительный результат (таблица 6).

Судя по полученным данным видна очевидная тенденция к регрессу ГЛЖ у данного контингента больных в результате лечения. Несмотря на то, что достоверных отличий между показателями толщины МЖП и ЗСЛЖ у лечившихся больных в целом по группе не отмечено, ММЛЖ и ИММЛЖ достоверно ($p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно) уменьшались после года лечения. Важным оказалось то, что через 5 лет терапии ММЛЖ и ИММЛЖ сохраняли свои регрессные значения.

Существенным результатом длительного лечения РАГ у больных ХГН явилась положительная динамика в виде улучшения диастолической функции ЛЖ (таблица 6). Показатель Е/А возрастал через год лечения ($p<0,01$) и далее увеличивал свои значения после длительной 5-летней терапии ($p<0,001$).

ФВ ЛЖ сердца у больных ХГН с РАГ, сохранивших функциональную способность почек, имела достоверный рост ($p<0,001$) после длительной комплексной терапии (таблица 6).

Заключение

Длительная поликомпонентная АГТ в комплексе с патогенетической иммуносупрессивной терапией у больных РАГ с сохранной функцией почек приводит к улучшению показателей клинического АД и его суточного профиля.

У больных РАГ с сохранной функцией почек имеют место признаки ГЛЖ в виде увеличения ММЛЖ и ИММЛЖ. В свою очередь ГЛЖ у этих больных сопровождается развитием диастолической дисфункции.

Длительная поликомпонентная терапия гипертонивного синдрома в комплексном лечении больных РАГ при сохранной функции почек позволила достигнуть регресса ГЛЖ и улучшения его диастолической функции. Дальнейший контроль АГ при тщательном лечении ХГН сохранил достигнутые результаты и привел к улучшению сократимости миокарда ЛЖ.

Литература

1. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (the fourth revision). System hypertension 2010; 3: 5–26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3: 5–26).
2. Devereux R, Facc M. Left ventricular geometry, pathophysiology and prognosis. JACC 1995; 25: 885–7.
3. Krumholz H, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in Framingham heart study. JACC 1995; 25: 879–84.
4. Shlyakhto EV, Konradi AO. Remodeling of heart at essential hypertension. Heart 2002; 1 (5): 232–4. Russian (Шляхто Е. В., Конради А. О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни. Сердце 2002; 1 (5): 232–4).
5. Kotovskaja YuV, Kobalava ZhD. Blood pressure monitoring in clinical practice: whether we overestimate its value? Arterial hypertension 2004; 10 (1): 5–12. Russian (Котовская Ю. В., Кобалава Ж. Д. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике: не переоцениваем ли мы его значение? Артериальная гипертензия 2004; 10 (1): 5–12).
6. Tomilina NA, Volgina GV, Bikbov BT, et al. A problem of cardiovascular diseases in end-stage renal disease. Nephrology and Dialysis 2003; 5 (1): 15–24. Russian (Томилина Н. А., Волгина Г. В., Бикбов Б. Т. и др. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности. Нефрология и диализ 2003; 5 (1): 15–24).
7. Foley R, Parfrey P, Sarnak M. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1998; 32: 12–9.
8. Ilyin AP. A cardiovascular continuum at patients with end-stage renal disease on a program hemodialysis. Warrinsufficiency 2003; 3: 31–4. Russian (Ильин А. П. Сердечно-сосудистый континуум у больных хронической почечной недостаточностью находящихся на программном гемодиализе. Сердечная недостаточность 2003; 3: 31–4).
9. Volgina GV. A hypertrophy of the left ventricle of heart at patients with dialyzing end-stage renal disease. Cardiovascular Therapy and Prevention 2002; 1 (4): 68–75. Russian (Волгина Г. В. Гипертрофия левого желудочка сердца у больных с диализной хронической почечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 1 (4): 68–75).
10. ESH — ESC Guidelines Committee. ESH — ESC guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011–53.
11. Ryabov SI. Nephrology. SPb: SpecLit 2000; 672 p. Russian (Рябов С. И. Нефрология. СПб: СпецЛит 2000; 672 с).
12. Hebert LA, Kusek JW, Greene T. et al. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Effects of blood pressure control on progressive renal disease in blacks and whites. J Hypertens 1997; 30: 428–35.
13. Rogoza AN. Blood pressure monitoring. Heart 2002; 1 (5): 240–2. Russian (Рогоза А. Н. Суточное мониторирование артериального давления. Сердце 2002; 1 (5): 240–2).
14. Teichholtz L, Kreulen T, Herman M. Problems in echocardiographic — angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. Am J Cardiol 1976; 37: 7–11.
15. Ovchinnikov AG, Ageev FT, Mareev VYu. Methodical aspects of application of echocardiographic in diagnostics of diastolic dysfunction at left ventricular. Warrinsufficiency 2000; 1 (2): 12–20. Russian (Овчинников А. Г., Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю. Методические аспекты применения доплерокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка. Сердечная недостаточность 2000; 1 (2): 12–20).

Тактика антигипертензивной терапии при гипертоническом кризе, осложненном геморрагическим инсультом

Гендлин Г. Е.¹, Мелехов А. В.¹, Островская Ю. И.¹, Сторожаков Г. И.¹, Горшков К. М.², Соколан Д. Б.², Алиев И. С.², Воропаева И. А.²

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, Москва; ²ГБУЗ ГКБ № 12 Департамента здравоохранения г. Москвы. Москва, Россия

Цель. Определение оптимальной тактики антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов с гипертоническим кризом (ГК), осложненным геморрагическим мозговым инсультом (ГМИ).

Материал и методы. 40 пациентов в возрасте 46–87 лет, госпитализированных с ГК, осложненным ГМИ.

Результаты. Пациенты были разделены на 2 группы (гр.) по медиане систолического артериального давления (САД) к 20 мин от начала лечения: САД >161 и САД <161. Оказалось, что достоверно лучшую выживаемость имели пациенты с более выраженным снижением САД к 20 мин. Далее для определения оптимального уровня АД пациенты были разделены на 3 гр. по терциям САД к 20 мин от начала. Оказалось, что достоверно лучшую выживаемость имели пациенты, достигшие к 20 мин САД 136–149 мм рт.ст. Величина САД к 220 мин на выживаемость достоверно не влияла. Далее пациенты были разделены на 2 гр. по скорости снижения САД. Выживаемость оказалась лучше в гр. пациентов с большей скоростью снижения САД (PGW=0,002). Более медленное снижение САД ассоциировалось с худшим прогнозом. Вторая часть исследования заключалась

в оценке безопасности и эффективности препарата урапидила гидрохлорида (Эбрантил). Пациенты были рандомизированы на 2 гр.: лечения Эбрантилом и гр. стандартной терапии, принятой в отделении нейрореанимации. Оказалось, что Эбрантил обеспечил быстрое и эффективное снижение АД к 20 мин от начала лечения, что обуславливало лучшую выживаемость.

Заключение. Был определен оптимальный уровень АД для пациентов, госпитализированных с ГК, осложненным ГМИ, который ассоциировался с лучшей выживаемостью. Целевой уровень АД должен быть достигнут уже к 20 мин лечения, более медленная скорость снижения АД связана с худшим прогнозом. Эбрантил эффективный и безопасный антигипертензивный препарат.

Ключевые слова: гипертонический криз, геморрагический инсульт, Эбрантил.

Поступила: 04/12–2012

Принята к публикации 31/01–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (1): 17–24

Antihypertensive therapy tactics in hypertensive crisis complicated by haemorrhagic stroke

Gendlin G. E.¹, Melekhov A. V.¹, Ostrovskaya Yu. I., Storozhakov G. I.¹, Gorshkov K. M.², Sokolan D. B.², Aliev I. S.², Voropaeva I. A.²

¹N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow; ²Moscow City Clinical Hospital No. 12. Moscow, Russia

Aim. To identify the optimal tactics of antihypertensive therapy (AHT) in patients with hypertensive crisis (HC), complicated by haemorrhagic stroke (HS).

Material and methods. Forty patients aged 46–87 years, who were hospitalised with HC and HS as its complication.

Results. All patients were divided into two groups, according to the median levels of systolic blood pressure (SBP) at 20 minutes after the start of the treatment: SBP >161 mm Hg vs. SBP <161 mm Hg. A significantly better survival was observed in patients with a higher degree of the 20-minute SBP reduction. In addition, patients were divided into tertiles of the 20-minute SBP levels. Participants with SBP 136–149 mm Hg demonstrated a significantly better survival. The degree of SBP reduction at 220 minutes was not significantly associated with survival. Furthermore, the patients were divided into two groups by the rate of SBP reduction. Faster rates were associated with a better

survival (PGW=0,002). The second part of the study was focused on the assessment of effectiveness and safety of urapidil hydrochloride (Ebrantil). The patients were randomised into two groups: one group was administered Ebrantil, while another received the standard neuroresuscitation unit treatment. Ebrantil therapy demonstrated a fast and effective SBP reduction at 20 minutes, which was also associated with a better survival.

Conclusion. We identified optimal, associated with a better survival, BP levels (136–149 mm Hg) for patients with HC complicated by HS. Target BP levels should be achieved within 20 minutes, as a slower BP reduction is linked to a worse prognosis. Ebrantil is an effective and safe antihypertensive medication.

Key words: hypertensive crisis, haemorrhagic stroke, Ebrantil.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (1): 17–24

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

E-mail: avmelekhov@gmail.com

[Гендлин Г. Е. — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2, Мелехов А. В. — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2, Островская Ю. И. — аспирант кафедры госпитальной терапии № 2, Сторожаков Г. И. — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2, академик РАМН, Горшков К. М. — заведующий отделением нейрореанимации, Соколан Д. Б. — врач анестезиолог-реаниматолог отделения нейрореанимации, Алиев И. С. — врач анестезиолог-реаниматолог отделения нейрореанимации, Воропаева И. А. — врач анестезиолог-реаниматолог отделения нейрореанимации].

Поддержание адекватной гемодинамики является важнейшей задачей в остром периоде как ишемического (ИМИ), так и геморрагического мозгового инсульта (ГМИ). Наиболее распространенной проблемой является коррекция артериальной гипертензии (АГ), являющейся причиной, или осложняющей течение МИ [1].

Известно, что артериальное давление (АД) может определять динамику неврологических симптомов, распространенность зоны с нарушенным кровообращением. Ведутся исследования прогностического значения исходного АД и его изменений [2]. При этом, несмотря на широкую распространенность и большую актуальность проблемы, в настоящее время четких рекомендаций по тактике антигипертензивной терапии (АГТ) при МИ нет, целевые значения АД не определены.

Понятны тактические отличия в АГТ у больных с ИМИ и ГМИ. Считают, что при ИМИ чрезмерное снижение АД в остром периоде может увеличивать зону «ишемической полутени» головного мозга. В исследовании IST (International Stroke Trial) (n=17 398 пациентов) была описана U-образная форма кривой выживаемости таких пациентов в зависимости от уровня АД: повышение АД на каждые 10 мм рт.ст. от уровня САД 150 мм рт.ст. было сопряжено с увеличением частоты неврологических и фатальных осложнений. Кроме того, неблагоприятные исходы ассоциировались с САД <120 мм рт.ст. Наименьшая частота неблагоприятных исходов отмечена у больных, имевших в остром периоде МИ САД в пределах 140–180 мм рт.ст. [3–5].

Иная ситуация складывается с АГТ при ГМИ. В настоящее время нет единого мнения о необходимости, степени и скорости снижения АД в остром периоде ГМИ.

Американская Ассоциация по борьбе с инсультом рекомендует агрессивное снижение АД больным с САД > 200 мм рт.ст., однако целевые цифры и скорость снижения АД не уточняются. При более низких значениях этого показателя предлагается ориентироваться на уровень внутричерепного давления (ВЧД): у пациентов с САД >180 мм рт.ст. и повышенным ВЧД необходима АГТ для снижения ВЧД до 60–80 мм рт.ст. При нормальных значениях ВЧД необходимость в интенсивном снижении АД у больных отсутствует. При АД <180 мм рт.ст. тактика АГТ не описана [5].

Измерение ВЧД — трудоемкая и дорогая процедура, требующая наличия специального оборудования и персонала, что ограничивает ее применение. Поэтому так необходимы простые алгоритмы действий при АГ у таких пациентов, основанные на оценке АД как такового, при этом ориентированные на улучшение их прогноза.

На догоспитальном этапе отечественные эксперты не рекомендуют снижать АД, если САД не >200 мм рт.ст. Рекомендуемая скорость снижения АД — не >25% от исходных величин в час, однако исходный уровень АД, а также целевой уровень АД не указываются [6].

На стационарном этапе рекомендована следующая тактика АГТ, независимо от типа МИ: «необходимо поддержание уровня АД на 10% выше АД, к которому адаптирован больной». Однако при повышенном АД, несмотря на возможное нормальное самочувствие, пациент находится в группе высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), поэтому необходима более точная инструкция о скорости снижения и целевых значениях АД [7].

Такая расплывчатость формулировок объясняется недостаточной информацией по этому вопросу. До недавнего времени крупных исследований по определению оптимального с точки зрения прогноза уровня АД и скорости его снижения у пациентов в остром периоде ГМИ не проводилось.

Среди работ, посвященных этим вопросам, особое внимание привлекает пилотное, рандомизированное, клиническое исследование INTERACT (Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial). Целью исследования было изучение безопасности и эффективности АГТ в остром периоде ГМИ. Пациентов в остром периоде ГМИ с повышенным САД (150–220 мм рт.ст.) и отсутствием четких показаний или противопоказаний к лечению рандомизировали в группу (гр.) раннего интенсивного снижения АД (I гр., целевой уровень САД 140 мм рт.ст., n=203) или в гр. стандартного контроля АД в соответствии с рекомендациями клинических руководств (II гр., целевой уровень САД 180 мм рт.ст., n=201). Основной конечной точкой для оценки эффективности служило изменение объема гематомы через 24 ч. Оказалось, что более агрессивное снижение АД (до 140 мм рт.ст.) действительно позволяет уменьшить рост гематомы, чем менее активная терапия (целевое АД 180 мм рт.ст.), однако это не сопровождается уменьшением размеров перифокального отека и, что самое главное, улучшением клинического исхода [8]. Поскольку в этом исследовании не было оценено влияние на смертность и функциональный исход пациентов, в настоящее время проводится крупное, рандомизированное, клиническое исследование INTERACT II для определения влияния лечения на исходы заболевания у различных категорий больных ГМИ. Ожидается, что в исследование INTERACT II войдут 2800 пациентов. Завершение исследования планируется в декабре 2012г [9].

Не менее важны в этом отношении результаты многоцентрового, открытого, проспективного исследования ATACH (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage). В нем сравнивались

Таблица 1

Оценка достоверности изменений САД, ДАД, ЧСС в общей группе

Параметр	Исходно	20 мин	220 мин	P _W
САД	208,5 (204-220)	160 (151-170)	145 (141-149)	*p=0,0001 **p=0,0001 ***p=0,0001
ДАД	111 (104-116)	91 (83-86)	82 (80-87)	*p=0,0001 **p=0,0001 ***p=0,0002
ЧСС	73 (72-76)	73 (72-76)	70 (63-73)	*нд **нд ***p=0,01

Примечание: * — достоверность изменений к 20 мин наблюдения в сравнении с исходными данными, ** — достоверность изменений к 220 мин наблюдения в сравнении с исходными данными, *** — достоверность изменений от 20 до 220 мин наблюдения.

эффективность и безопасность трех уровней агрессивности АГТ никардипином для внутривенного (в/в) введения у пациентов (n=60) с внутримозговой гематомой и уровнем САД >170 мм рт.ст. в первые 6 ч от начала заболевания. Больные были разделены на 3 гр. в зависимости от значений САД, которых необходимо было достигнуть на фоне терапии (110–140, 140–179 и 170–200 мм рт.ст.). Оказалось, что у пациентов с острым внутримозговым кровоизлиянием интенсивное снижение САД до 110–140 мм рт.ст. в первые 24 ч с помощью никардипина в/в хорошо переносится и ассоциируется с низким риском увеличения гематомы, ухудшением неврологического статуса и низкой внутригоспитальной летальностью [10].

После завершения исследования АТАСН Национальный институт неврологических заболеваний и инсульта (NINDS) обозначил приоритетным направлением клинических испытаний работы по изучению тактики АГТ в остром периоде МИ. Начато многоцентровое, рандомизированное исследование АТАСН II, чтобы окончательно определить эффективность раннего снижения АД в течение 3 ч от начала ГМИ. Рабочая гипотеза состоит в том, что снижение САД до уровня ≤140 мм рт.ст. уменьшает 3-месячную смертность после ГМИ. Предварительные результаты исследования АТАСН II согласуются с данными INTERACT — интенсивное снижение САД в остром периоде ГМИ уменьшает размер гематомы [11]. Окончательные результаты этого исследования будут иметь важное практическое значение для здравоохранения и позволят разработать стратегию лечения таких пациентов.

С другой стороны, существуют мнения, что чрезмерное снижение АД при ИМИ и ГМИ может сопровождаться ухудшением церебрального перфузионного давления (ЦПД) и нарастанием повреждения мозга [12–15].

Принимая во внимание результаты вышеизложенных исследований, следует признать, что проблема АГТ в остром периоде МИ до сих пор остается нерешенной.

Было проведено исследование для определения оптимальной АГТ у пациентов с гипертоническим кризом (ГК), осложненным ГМИ. В задачи исследования входило определение уровня АД, который обеспечивал бы лучший прогноз пациентов; определение оптимальной скорости снижения АД; оценка эффективности и безопасности у таких пациентов препарата урапидила гидрохлорида (Эбрантил®, Никомед в составе Такеда, Япония).

В исследование включены 40 пациентов в возрасте 46–87 лет (медиана — 59 лет), госпитализированных в отделение нейрореанимации ГКБ № 12 с ГК, осложненным ГМИ.

Критериями включения являлись возраст пациентов >18 лет, наличие ГК, осложненного ГМИ. Критериями исключения были ИМИ, субарахноидальное или субдуральное кровоизлияние, нарушения ритма и проводимости сердца, онкологические заболевания, анемии средней и тяжелой степени, гемодинамически значимые клапанные пороки, в т.ч. протезированные, декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН), дыхательная, печеночная или почечная недостаточность, декомпенсация сахарного диабета (СД).

Эффективность и безопасность проводимого лечения оценивались по клиническим данным, динамике АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), измеренных неинвазивным методом. Период наблюдения составил от 1 до 71 сут. (медиана 11 сут.).

Значимость межгрупповых различий рассчитана методом Манна-Уитни, значимость изменений параметров — методом Вилкоксона. Выживаемость в гр. была оценена методом Каплана-Мейера. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Среди исследуемой популяции 7 пациентов имели объем гематомы достаточный для проведения хирургического лечения (>60 мл). Такие пациенты направлялись на нейрохирургическую операцию после купирования ГК со стабильным АД. Это был наиболее тяжелый контингент больных и 5 из них умерли, поэтому при оценке выживаемости

Таблица 2

Исходные характеристики пациентов из гр. лечения препаратом Эбрантил и стандартной терапии

Показатель	Эбрантил n=21	Стандартная терапия n=19	P _{MW}
Возраст	58 (51–61)	59 (49–71)	Ns
Мужчины	13	9	Ns
САД исх	208 (203–222)	203 (195–211)	Ns
ДАД исх	109 (103–120)	105 (102–116)	Ns
ЧСС	72 (69–78)	77 (73–85)	p=0,04
Объем гематомы	20 (12–47)	20 (12–43)	Ns
Перенесли операцию	3	4	Ns
Находились в коме	3	2	Ns

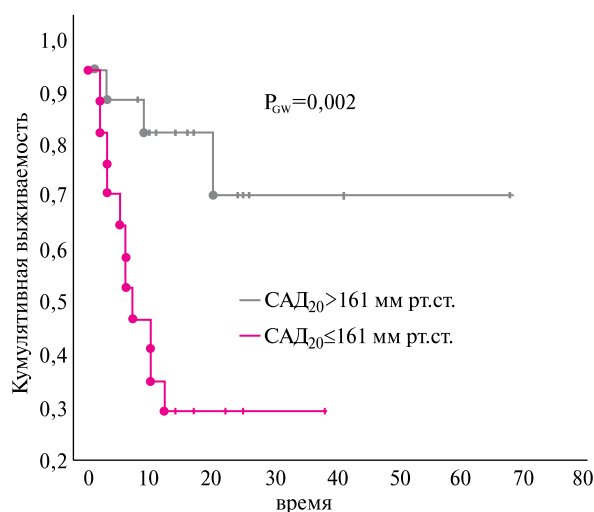
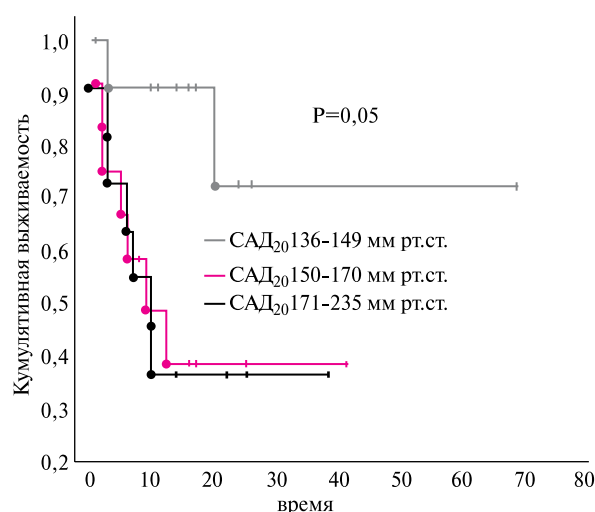


Рис. 1 Кумулятивная выживаемость пациентов, разделенных по медиане САД к 20 мин лечения (кривые Каплана-Мейера), n=40.

Рис. 2 Кумулятивная выживаемость пациентов, разделенных на терции по уровню САД₂₀ (кривые Каплана-Мейера), n=40.

эти пациенты считались живыми к моменту операции.

Объектом исследования были 40 пациентов в возрасте 46–87 лет, среди которых 22 мужчины и 18 женщин. САД при поступлении составило 208,5 (204–220) мм рт.ст. Диастолическое АД (ДАД) — 111 (104–116) мм рт.ст. ЧСС — 73 (72–76). Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) — 72 (68–74)%. Исходный объем гематомы — 20 (14–34) мл. Степень пареза — 2,5 (2–3) балла по шкале МИ. 5 пациентов находились в коме.

Неврологический статус пациентов оценивался по уровню сознания (шкала Глазго) и выраженности парезов (Stroke scale, оценка мышечной силы) исходно и перед переводом больных в неврологическое отделение после стабилизации.

Изучали показатели центральной гемодинамики с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ), изменения АД и ЧСС с помощью прикроватного монитора. Для оценки значимости изменений были выбраны две временные точки: 20 и 220 мин лечения. Достоверное снижение САД и ДАД в общей гр. происходило уже к 20 мин лечения и сохранялось таковым к 220 мин. Достоверных изменений ЧСС в обеих временных точках не наблюдали (таблица 1).

Исходный уровень САД, ДАД, ЧСС, ФВ, объем гематомы, пол, возраст не были связаны с выживаемостью больных. Величина САД и ДАД на 220 мин от начала лечения на выживаемость пациентов также достоверно не влияла, поэтому предположили, что прогноз определяется интенсивностью АГТ на более ранних этапах.

Для подтверждения этой гипотезы пациенты были разделены по медиане САД к 20 мин лечения (САД₂₀) на две гр.: с САД₂₀ > 161 мм рт.ст. и с САД₂₀ ≤ 161 мм рт.ст. Оказалось, что достоверно лучшая выживаемость была у больных с более выраженным снижением САД к 20 мин лечения (рисунок 1).

При этом уровень ДАД₂₀ заметного влияния на выживаемость не имел.

Для более точного определения целевого уровня САД₂₀ пациенты были разделены на три гр. по терциям по его уровням: 136–149 мм рт.ст.,

150–170 мм рт.ст., 171–235 мм рт.ст. Вновь оказалось, что достоверно лучшую выживаемость имеют пациенты с максимально выраженным снижением САД (рисунок 2). Пациенты с более высоким САД₂₀ погибали статистически значимо чаще.

Была определена оптимальная скорость снижения САД к 20 мин, рассчитываемая по формуле:

$$(АД_0 - АД_{20}) / 20 \text{ (мин)}$$

Пациенты были разделены на две гр. по медиане этого параметра — более и менее агрессивного снижения АД. Оказалось, что более быстрое снижение АД обеспечивает лучшую выживаемость пациентов (рисунок 3). Скорость снижения ДАД к 20 мин достоверно не влияла на выживаемость.

В ходе наблюдения было отмечено, что у большинства пациентов с более выраженным снижением АД наблюдалось улучшение неврологической симптоматики, что выражалось в увеличении баллов по шкале инсульта с 2 (1–3) до 3 (1–4), если оценивать степень пареза руки, и с 3 (1–4) до 4 (1–4), если оценивать выраженность пареза ноги.

Наблюдалось уменьшение объема гематомы у одного пациента (с 4 до 3 мл), причем он входил в группу более интенсивного снижения АД (при оценке по динамике САД₂₀, скорости снижения САД). У остальных пациентов объем гематомы остался прежним (прооперированные больные исключены из анализа).

Таким образом были определены целевые цифры САД, которые ассоциируются с лучшей выживаемостью: 136–149 мм рт.ст. Причем лучший прогноз был у пациентов, у которых эти цифры были достигнуты уже к 20 мин от начала лечения.

Вторая часть исследования состояла в оценке клинической эффективности и безопасности в/в введения препарата урапидила гидрохлорид (Эбрантил®) при ГК, осложненном ГМИ, в сравнении со стандартной АГТ, проводимой в отделении нейрореанимации в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК). Эффективность и безопасность в/в введения α-адреноблокаторов (α-АБ) при ГК изучали в многочисленных исследованиях [16–22].

Блокада α₁-адренорецепторов гладкой мускулатуры артериол и венул приводит к вазодилатации, снижению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и, как следствие, к снижению АД. В малом круге кровообращения под влиянием α-АБ также происходит расширение легочных артериол, что приводит к снижению давления в легочной артерии [23].

α₂-адренорецепторы расположены в симпатических окончаниях. Их активация тормозит выработку норадреналина, поэтому для лечения АГ предпочтительным является использование селективных α₁-АБ [23].

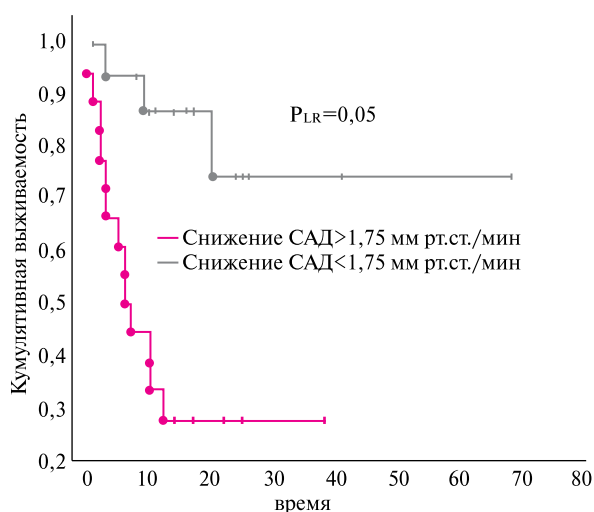


Рис. 3 Кумулятивная выживаемость пациентов, разделенных на группы с быстрым и медленным снижением АД (кривые Каплана-Мейера), n=40.

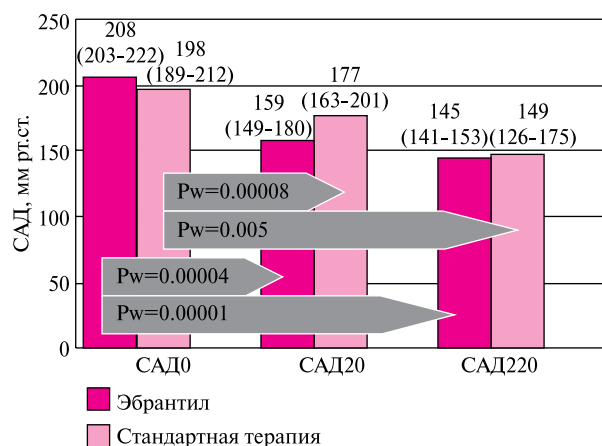


Рис. 4 Изменения САД в гр. Эбрантила и стандартной терапии.

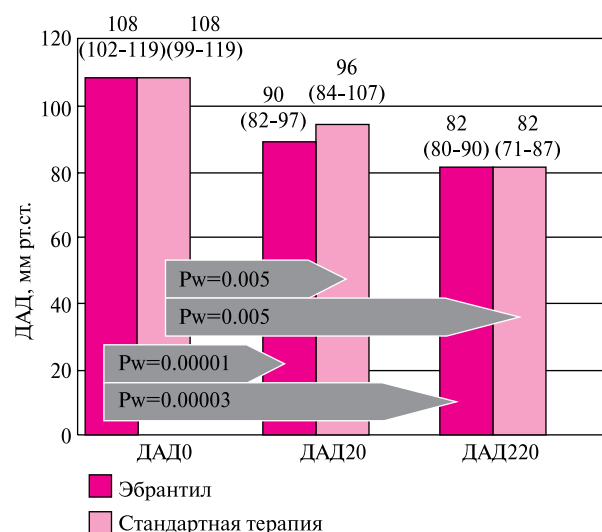


Рис. 5 Изменения ДАД в гр. Эбрантила и стандартной терапии.

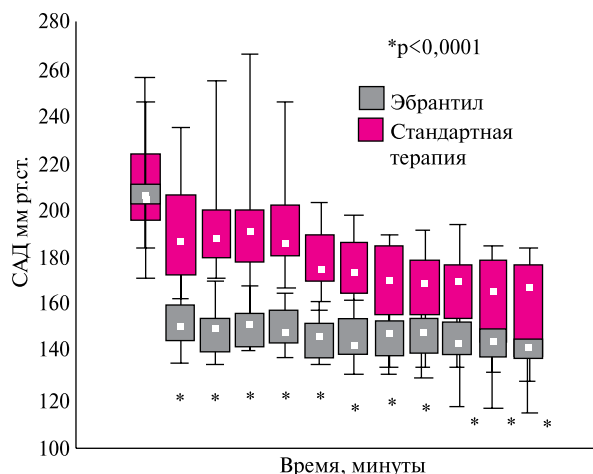


Рис. 6 Изменения САД на фоне стандартной терапии и лечения Эбрантилом.

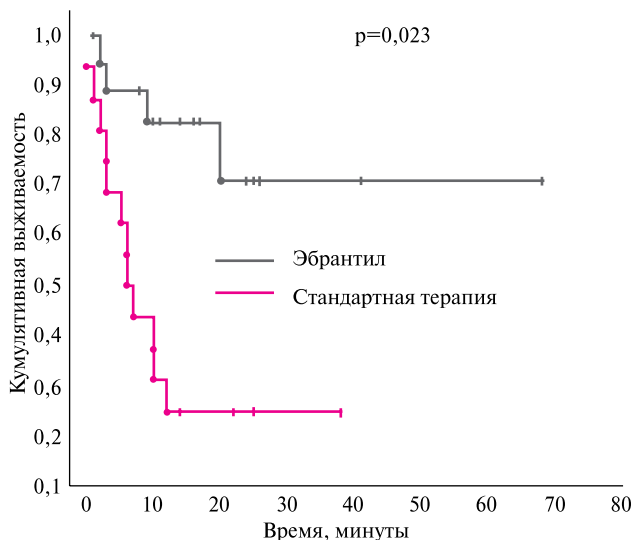


Рис. 7 Кумулятивная выживаемость пациентов в двух гр. лечения (кривые Каплана-Мейера).

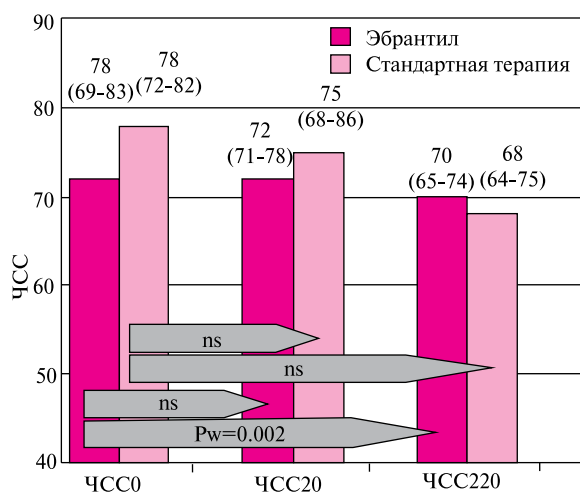


Рис. 8 Изменения ЧСС в гр. Эбрантила и стандартной терапии.

Среди побочных эффектов (ПЭ), свойственных α -АБ, необходимо отметить ортостатическую гипотензию и рефлекторную тахикардию. Препараты этого класса противопоказаны при ишемической болезни сердца (ИБС). α -АБ увеличивают потребность миокарда в кислороде, при тахикардиях, аортальном стенозе (как и все артериоларные вазодилататоры увеличивают градиент на стенозированном клапане), незаращении Боталлова протока, констриктивном перикардите.

Эбрантил является блокатором постсинаптических α_1 -адренорецепторов. Кроме того, Эбрантил вызывает слабую блокаду β -адренорецепторов. Эбрантил также обладает центральным антигипертензивным эффектом за счет стимуляции серотониновых 1A-рецепторов сосудодвигательного центра, расположенного в продолговатом мозге, что обуславливает отсутствие рефлекторной тахикардии, вызванной вазодилатацией. Все три механизма действия синергически вызывают вазодилатацию и снижают ОПСС [23]. Эбрантил не влияет на центрально расположенные α_2 -адренорецепторы, блокада которых активирует периферическую симпатическую нервную систему (СНС) и вследствие этого увеличивает ЧСС [23].

В настоящее время имеется достаточный опыт применения Эбрантила при ГК [17, 19–21]. Например, в вышеупомянутом клиническом исследовании INTERACT ~50% пациентов для купирования ГК получали Эбрантил [8].

Для сравнения эффективности и безопасности Эбрантила со стандартной терапией, все пациенты были рандомизированы методом конвертов на две гр.: лечения, принятого в отделении нейрореанимации (n=19), и лечения препаратом Эбрантил (n=21).

Принятая в отделении нейрореанимации, основанная на современных рекомендациях по ведению пациентов с ОНМК, АГТ у всех пациентов проводилась комбинацией препаратов. Всем пациентам был назначен нимодипин в виде в/в инфузии со скоростью, определяемой лечащим врачом. Почти всем пациентам к лечению были добавлены препараты из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (n=16), сульфат магния (n=14), диуретики (n=7).

Пациентам из гр. Эбрантила назначалась его болюсная инфузия в дозе 10–50 мг (в зависимости от темпа снижения АД). При необходимости болюсное введение повторялось. После снижения АД до целевого уровня пациентам назначалась поддерживающая доза Эбрантила: 100 мг в/в со скоростью 9 мг/ч через перфузионный насос. После окончания инфузии поддерживающей дозы пациенты получали лечение пероральными формами антигипертензивных препаратов (АГП): ИАПФ, бета-адреноблокаторами (β -АБ), антагонистами кальция (АК), диуретиками.

Гр. были сопоставимы по возрасту, полу, исходному уровню САД, ДАД, объему гематомы и частоте оперативного лечения. Исходная ЧСС отличалась достоверно, но клинически незначимо и в обеих гр. находилась в пределах нормальных значений (таблица 2). Смертность в гр. Эбрантила составила 19%, а в гр. стандартной терапии 50%.

Оказалось, что Эбрантил достоверно снижает САД уже к 20 мин лечения и поддерживает его уровень в пределах целевых значений к 220 мин. Снижение САД₂₀ в гр. стандартной терапии было также статистически значимо, однако целевой уровень был достигнут лишь к 220 мин (рисунок 4).

Схожая картина наблюдалась с ДАД (рисунок 5).

На рисунке 6 динамика САД в обеих гр. продемонстрирована более наглядно. Хорошо видны различия при различных терапевтических тактиках: в гр. Эбрантила, в отличие от гр. стандартной терапии, САД снижается достоверно уже к 20 мин от начала лечения, при этом достигнутый целевой уровень САД сохраняется долговременно, до 220 мин наблюдения. Межгрупповые отличия САД были достоверны практически в любой временной точке, а не только в выбранных 20 и 220 мин.

Высокая эффективность и предсказуемое действие Эбрантила обуславливали достоверно более хорошую выживаемость больных. Практически все больные, достигшие к 20 мин целевого САД, — больные с более быстрым его снижением, именно эти параметры в настоящем исследовании определяли выживаемость, находились именно в гр. Эбрантила (рисунок 7).

Снижение АД не сопровождалось увеличением ЧСС в обеих гр., что было вполне ожидаемым эффектом Эбрантила. В обеих гр. происходило

достоверное, клинически незначимое снижение ЧСС в пределах нормальных значений (рисунок 8). Таким образом, Эбрантил не учащает ЧСС, что выгодно отличает его от других α -АБ.

Не было отмечено явных ПЭ в гр. лечения Эбрантилом. В единственном случае у пациентки 72 лет на фоне болюсного введения препарата была зафиксирована выраженная гипотензия (62/33 мм рт.ст.). После прекращения инфузии Эбрантила АД быстро восстановилось самостоятельно, без применения дополнительных средств. При этом ухудшения неврологической симптоматики не произошло, в дальнейшем больная выжила и была выписана из стационара с хорошим восстановлением: улучшение по шкале выраженности пареза с 2 до 4 баллов.

Заключение

Таким образом, оптимальный уровень САД для пациентов, госпитализированных с ГМИ и ГК, составил 136–149 мм рт.ст. Более высокие значения САД ассоциированы с худшей выживаемостью. Целевой уровень АД должен быть достигнут уже к 20 мин лечения, более медленная скорость снижения АД связана с худшим прогнозом.

Эбрантил — безопасный и эффективный АГП, обеспечивающий быстрое и эффективное снижение АД к 20 мин от начала лечения, что обуславливало лучшую выживаемость. Эбрантил не вызывает увеличение ЧСС, что выгодно отличает его от других препаратов из класса α -АБ.

Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ НШ-2988.2012.7.

Литература

1. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 32–8.
2. Castillo J, Leira R, Garcia MM, et al. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004; 35: 520–6.
3. Leonardi-Bee J, Bath PMW, Phillips SJ, et al. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002; 33: 1315–20.
4. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507.
5. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early Management of Adults with ischaemic stroke. A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007; 38: 1655–711.
6. Guidelines of the Ministry of Health. Management of patients with stroke in the prehospital setting. 2005. Russian (Методические рекомендации МЗ РФ. Ведение больных с острым нарушением мозгового кровообращения на догоспитальном этапе. 2005г).
7. Guidelines of the stroke. Concept of the diagnostics and treatment of patients with acute stroke. Russian Ministry of Health. 2000. Russian (Методические рекомендации по ОНМК. Принципы диагностики и лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Министерство здравоохранения РФ. 2000г).
8. Anderson CS, Huang Y, Arima H. Effects of Early Intensive Blood Pressure-Lowering Treatment on the Growth of Hematoma and Perihematomal Edema in Acute Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2010; 41 (2): 307–12.
9. Delcourt C, Huang Y, Wang J, et al. INTERACT II Investigators. The second (main) phase of An open, randomised, multicentre study to investigate the effectiveness of anintensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACTII). *Int J Stroke* 2010; 5 (2): 110–6.
10. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) investigators. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 2010; 38 (2): 637–48.
11. Sato S, Yamamoto H, Qureshi AI, et al.; ATACH-II study group. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) -II at Japan site: Study design and advance construction of domestic research network. *Rinsho Shinkeigaku* 2012; 52 (9): 642–50.
12. Disease of the nervous system. Guide for physicians. Edited Yakhno NN, Shtulman DR. Moscow: Medicine, 2001; 1: 231–302. Russian (Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. М.: Медицина 2001; 1: 231–302).

13. Vibers DO, Feigin VL, Brown RD. Handbook of Stroke. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia — New-York, 1997.
14. Warlow CP, Dennis MS, J van Gein, et al. Stroke. A practical guide to management. Oxford. Black well science Ltd., 1996, pp. 6.32–49
15. Shevchenko OP, Praskurnichiy EA, Yakhno NN, Parfenov VA. Arterial hypertension and cerebral stroke. Moscow: Reopharm. 2001. Russian (Шевченко О.П., Праскурничий Е.А. Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. М.: Реафарм, 2001).
16. Ram CV, Kaplan NM. Alpha- and beta-receptor blocking drugs in the treatment of hypertension. Curr Probl Cardiol 1979; 3 (10): 1–53.
17. Wacker J, Werner P, Walter-Sack I, et al. Treatment of hypertension in patients with pre-eclampsia: a prospective parallel-group study comparing dihydralazine with urapidil. Nephrol Dial Transplant 1998; 13 (2): 318–25.
18. Suwelack B, Gerhardt U, Hohage H. Therapy of hypertensive crises. Med Klin (Munich) 2000; 95 (5): 286–92.
19. Golikov PP, Davydov BV, Marchenko VV, et al. Urapidil effects on oxidative stress in hypertensive crises. Klin Med (Mosk) 2000; 78 (7): 42–5. Russian (Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Марченко В.В., и др. Влияние урапидила на окислительный стресс при гипертонических кризах. Клиническая медицина 2000; 78 (7): 42–5).
20. Amodeo C, Barros LM, Battlouni M, et al. Antihypertensive effect of urapidil in mild to moderate arterial hypertension. Randomized, double-blind versus placebo study. Arq Bras Cardiol 1993; 61 (2): 127–30.
21. Hirschl MM, Seidler D, M Ilner M, et al. Efficacy of different antihypertensive drugs in the emergency department. J Hum Hypertens 1996; 10 Suppl 3: S143–6.
22. Grossman E, Ironi AN, Messerli FH. Comparative tolerability profile of hypertensive crisis treatments. Drug Saf 1998; 19 (2): 99–122.
23. Russian Medical Society of Arterial Hypertension. Russian Scientific Society of Cardiology. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian guidelines (4th revision). Moscow Medicine 2010. Russian (Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). М., 2010).

Эффективность антигипертензивных препаратов с вазодилатирующим действием в зависимости от статуса курения

Федоришина О. В., Протасов К. В., Дзизинский А. А.

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»
Минздрава России. Иркутск, Россия

Цель. Сравнить антигипертензивную эффективность карведилола, небиволола и амлодипина у курящих и некурящих больных артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Обследованы 130 пациентов с АГ 1–2 степени в возрасте 30–55 лет, рандомизированных в группы приема карведилола (n=56), небиволола (n=44) и амлодипина (n=30). Каждая группа была разделена на подгруппы курящих и некурящих (или экс-курильщиков >1 года) пациентов. Исходно и через 8 нед. лечения оценивали и сравнивали динамику офисного артериального давления (АД), параметров суточного мониторирования АД (СМАД) и спирометрии в каждой подгруппе.

Результаты. По окончании 8-недельного срока вмешательства офисное АД снизилось достоверно и в одинаковой степени во всех подгруппах. По данным СМАД на фоне приема карведилола динамика АД у курящих пациентов, в отличие от некурящих, отсутствовала. При приеме небиволола среднесуточное систолическое АД (САД) у курильщиков также не снижалось, однако уменьшалось среднесуточное и среднедневное диастолическое АД (ДАД), а также вариабельность САД и ДАД. Амлодипин одинаково хорошо снижал среднесуточное АД у курящих (в среднем, на 10,0/8,0 мм рт.ст.) и у некурящих больных АГ (на 11,3/6,5 мм рт.ст.). Аналогичная

динамика отмечена для среднедневного САД и ДАД и средненочного САД. В группе амлодипина функция внешнего дыхания у курильщиков не изменялась, в то время как прием β-адреноблокаторов приводил к ее ухудшению в подгруппах курящих: под влиянием карведилола достоверно снижался объем форсированного выдоха за первую секунду, а небиволола — объем форсированного выдоха за первую секунду, форсированная жизненная емкость легких и их отношение.

Заключение. У курящих больных АГ молодого и среднего возрастов по данным СМАД выявлено ослабление антигипертензивного эффекта карведилола для САД и ДАД и небиволола для САД. Отмечена высокая антигипертензивная эффективность амлодипина независимо от статуса курения. Это позволяет рекомендовать амлодипин как один из препаратов выбора у курящих больных АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, курение, карведилол, небиволол, амлодипин, суточное мониторирование артериального давления.

Поступила 07/08–2012

Принята к публикации 31/01–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (1): 25–31

Smoking status and effectiveness of antihypertensive vasodilating drugs

Fedorishina O. V., Protasov K. V., Dzizinskiy A. A.

Irkutsk State Medical Academy of Post-diploma Education. Irkutsk, Russia

Aim. To compare antihypertensive effectiveness of carvedilol, nebivolol, and amlodipine in smokers and non-smokers with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 130 patients with Stage 1–2 AH, aged 30–55 years, who were randomised into three treatment groups: carvedilol (n=56), nebivolol (n=44), and amlodipine (n=30). Each group was also divided into two subgroups of smokers and non-smokers (never-smokers or ex-smokers who stopped smoking at least one year ago). At baseline and after 8 weeks of the treatment, the dynamics of office blood pressure (BP) levels, parameters of 24-hour BP monitoring, and lung function were compared across the subgroups.

Results. After 8 weeks of the treatment, office BP levels reduced significantly and comparably in all subgroups. According to the results of 24-hour BP monitoring, smokers from the carvedilol group did not demonstrate any marked BP dynamics, in contrast to their non-smoking peers. Smokers treated with nebivolol demonstrated no reduction in mean 24-hour levels of systolic BP (SBP), with some reduction in mean 24-hour and mean daytime levels of diastolic BP (DBP), as well as a decrease in SBP and DBP variability. Amlodipine effectively reduced

mean 24-hour BP levels in both smokers (by 10,0/8,0 mm Hg) and non-smokers (by 11,3/6,5 mm Hg), with similar dynamics of mean daytime SBP and DBP and mean nighttime SBP. Lung function parameters in smokers receiving amlodipine did not change, while the β-adrenoblocker treatment negatively affected these parameters in smokers. In the carvedilol group, smokers demonstrated a significant reduction in FEV1; in the nebivolol group, FEV1, FLC, and their ratio significantly decreased in smokers.

Conclusion. In young and middle-aged smokers with AH, antihypertensive effects, as assessed with the 24-hour BP monitoring, were weaker for carvedilol (SBP and DBP) and nebivolol (DBP). Amlodipine was highly effective in both smokers and non-smokers. Therefore, amlodipine could be recommended as one of the first-choice medications for smoking patients with AH.

Key words: arterial hypertension, smoking, carvedilol, nebivolol, amlodipine, 24-hour blood pressure monitoring.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (1): 25–31

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (902) 176-84-46

E-mail: olff@mail.ru

[Федоришина О. В. — ассистент кафедры терапии и кардиологии, Протасов К. В. — д.м.н., профессор кафедры терапии и кардиологии, Дзизинский А. А. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН].

Несмотря на очевидные успехи в диагностике и лечении, артериальная гипертензия (АГ), по-прежнему, остается заболеванием, определяющим высокую смертность и инвалидизацию лиц трудоспособного возраста [1]. Важным аспектом проблемы является поиск оптимальных путей лечения АГ в различных клинических ситуациях. В литературе имеются сведения о снижении эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) у курящих пациентов с АГ [2, 3]. Это было подтверждено в российском многоцентровом исследовании ПРОЛОГ (ПРОфилактика и Лечение Осложнений артериальной Гипертензии), по результатам которого степень снижения АД у курящих была достоверно меньше, чем у некурящих [4]. В основе этого негативного эффекта у курящих пациентов лежат две причины: активация симпатoadrenalовой

системы (САС) и развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД). Это вызывает склонность к вазоспазму и увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), что и повышает АД [5]. Следовательно, препараты, обладающие симпатолитическим действием, например, β -адреноблокаторы (β -АБ), и корригирующие ЭД, могли бы иметь преимущество у курящих пациентов с АГ. Между тем известно, что неселективные β -АБ, блокируя β_2 -адренорецепторы, способствуют возникновению вазоконстрикции и парадоксальному повышению АД во время курения, а β_1 -селективные препараты не оказывают существенного влияния на сосудистый тонус [6]. В настоящее время в арсенале клиницистов имеются эффективные препараты с вазодилатирующими свойствами. Среди них — β -АБ нового поколения небиволол

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика подгрупп

Показатель (М±у)	Карведилол (n=56)		Небиволол (n=44)		Амлодипин (n=30)	
	курящие	некурящие	курящие	некурящие	курящие	некурящие
Пол (мужчин/женщин)	6/5	13/32	8/4	10/22	4/5	9/12
Возраст, лет	45,3±6,0	46,5±6,1	42,3±7,5	46,3±7,3	45,4±7,6	47,3±5,4
Стаж курения	22,5±8,8	-	26,2±6,9	-	17,0±13,7	-
Показатель «пачко-лет»	24,1±24,9	-	21,0±10,5	-	11,2±14,3	-
Длительность АГ, лет	8,2±8,9	8,4±6,4	4,9±7,7	7,3±7,2	3,4±3,1	6,8±7,5
ИМТ, кг/м ²	27,9±5,5	31,2±4,5	26,8±4,4	31,5±6,2	29,8±4,2	31,4±4,6
САД оф., мм рт.ст.	150,4±13,1	149,0±13,3	147,3±7,2	149,4±11,0	149,6±17,2	156,8±14,7
ДАД оф., мм рт.ст.	96,7±6,0	98,3±7,0	93,3±7,8	93,4±7,4	93,1±7,5	101,0±8,9
ЧСС оф., уд./мин	81,1±11,6	80,4±8,8	80,0±10,5	74,9±12,7	76,0±12,2	74,0±10,2

Примечание: все $p > 0,05$; оф. — офисное значение.

Таблица 2

Параметры гемодинамики и ФВД на фоне приема карведилола

Показатель (М±у)	Карведилол (n=56)			
	курящие (n=11)		некурящие (n=45)	
	исходно	8 нед.	исходно	8 нед.
	1	2	3	4
САД оф., мм рт.ст.	150,4±13,1	120,5±14,1*	149,0±13,3	124,4±12,4#
ДАД оф., мм рт.ст.	96,7±6,0	80,9±8,9*	98,0±7,0	81,1±6,5#
ЧСС оф., уд./мин	81,1±11,6	68,4±7,9*	80,4±8,8	67,0±8,2#
САД ₂₄ , мм рт.ст.	131,6±10,8	126,9±6,6	131,5±11,0	121,7±9,4#
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	82,9±7,3	79,5±5,6	82,0±8,0	74,6±5,7#
ЧСС ₂₄ , уд./мин.	81,8±8,5	74,4±6,8*	80,5±7,3	73,6±7,5#
ВарСАД-24	14,5±2,3	13,9±3,0	16,2±3,0	14,3±2,6#
ВарДАД-24	11,6±1,7	11,3±2,3	12,4±2,0	11,2±2,2#
САД д, мм рт.ст.	138,7±11,3	133,2±8,6	138,5±10,9	126,8±9,3#
ДАД д, мм рт.ст.	88,5±8,2	84,4±7,0*	88,0±7,9	79,4±6,1#
САД н, мм рт.ст.	115,6±11,9	112,3±6,2	117,8±12,3	111,6±11,5#
ДАД н, мм рт.ст.	70,0±7,7	67,9±5,1	70,4±9,0	65,1±6,7#
ОФВ1, % от должных величин	100,1±9,8	98,6±10,7*	108,1±19,7	108,9±20,1
ФЖЕЛ, % от должных величин	106,0±11,1	106,6±11,4	109,9±20,3	113,0±21,0
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	99,4±5,9	96,6±8,3	108,8±6,8	101,8±6,5

Примечание: 24 — среднесуточные значения; д — среднедневные значения; н — средненочные значения; Вар — вариабельность АД;

* — $p_{1-2} < 0,05$; # — $p_{3-4} < 0,01$; оф. — офисные значения.

и карведилол, а также амлодипин — антагонист кальция дигидропиридинового ряда (ДАК) третьего поколения с прямым расслабляющим воздействием на гладкие мышцы сосудов. Общей чертой перечисленных лекарственных средств является вазодилатация, однако механизмы влияния на сосудистый тонус различаются. Прямых сравнительных исследований эффективности вышеуказанных препаратов у больных АГ в зависимости от статуса курения ранее не проводилось.

Это определило цель исследования — сравнить антигипертензивную эффективность карведилола, небиволола и амлодипина у курящих и некурящих больных АГ молодого и среднего возрастов.

Материал и методы

По своей структуре это проспективное исследование по методу параллельных групп. Каждый пациент перед включением в исследование давал письменное информированное согласие. Исследование было одобрено Этическим комитетом Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования.

Обследованы 130 пациентов в возрасте 30–55 лет. Критериями включения были наличие АГ 1–2 степеней (ст.) согласно классификации РМОАГ/ВНОК, 2010 [7]. В исследование не включали больных с симптоматической АГ, сахарным диабетом, ассоциированными с АГ сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), аритмиями, требующими медикаментозной терапии, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV функционального класса (ФК) NYHA, гиперкреатининемией >133 мкмоль/л для мужчин и >124 мкмоль/л для женщин.

За 3–10 сут. до начала исследования (не менее чем на пять периодов полувыведения препаратов) отменялась предшествующая АГТ. По окончании «отмывочного» периода больных рандомизировали методом конвертов в группы (гр.) приема карведилола ($n=56$), небиволола ($n=44$) и амлодипина ($n=30$). Различия в численности групп обусловлены наличием основной гр. (ОГ) (прием карведилола) и гр. сравнения (ГС) (небиволола и амлодипина). Каждая гр. была разделена по статусу курения на 2 подгруппы: I — активно курящие пациенты, II — некурящие и экс-курильщики >1 года. Курящими считались лица, выкуривающие в день не менее 1 сигареты или папиросы. Рассчитывали показатель «пачко-лет» [8], учитывали стаж курения. Исходно проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) (Cardio Tens-01, «Meditech», Венгрия) с интервалом измерений 15 мин днем и 30 мин ночью. Функцию внешнего дыхания (ФВД) исследовали с помощью спирографа («MicroLab», Великобритания) по стандартной методике с оценкой форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), индекса Тиффно — отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ.

Препараты назначали в следующей стартовой дозе: карведилол (Акридилол®, «Акрихин», Россия) 25 мг/сут. (по 12,5 мг в 9 и 21 ч), небиволол (Небилет®, «Берлин Хеми», Германия) и амлодипин (Нормодипин®, «Гедеон Рихтер», Венгрия) — по 5 мг/сут. в 9 ч, независимо от приема пищи.

Через каждые 2 нед. контролировали АД, ЧСС, регистрировали нежелательные лекарственные явления

НОРМОДИПИН®

АМЛОДИПИН

Таблетки по 5 мг и 10 мг №30

Грамотный выбор — гарантия успеха в лечении

- Самый назначаемый европейский амлодипин в России¹
- Эффективен при артериальной гипертензии, стабильной и вазоспастической стенокардии²
- Доверие врачей подтверждено 10-летним опытом успешного применения в России^{1,3}



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8, Тел.: (495) 987-1555, Факс: (495) 987-1556, e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Таблица 3

Параметры гемодинамики и ФВД на фоне приема небиволола

Показатель (М±у)	Небиволол (n=44)			
	Курящие (n=12)		Некурящие (n=32)	
	исходно	8 нед.	исходно	8 нед.
	1	2	3	4
САД оф., мм рт.ст.	147,3±7,2	120,7±11,5*	149,4±11,0	123,5±12,7#
ДАД оф., мм рт.ст.	93,3±7,8	82,0±8,3*	93,4±7,4	80,4±7,3#
ЧСС оф., уд/мин.	80,0±10,5	67,7±7,1*	74,9±12,7	65,8±9,0#
САД ₂₄ , мм рт.ст.	133,1±5,5	126,8±10,4	133,0±11,1	121,3±10,7#
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	82,1±5,5	75,6±4,6*	80,0±7,1	72,4±6,4#
ЧСС ₂₄ , уд/мин.	84,8±4,3	72,5±5,7*	80,3±7,7	70,7±6,8#
ВарСАД-24	14,5±1,6	12,9±1,2*	15,5±4,2	12,3±2,1#
ВарДАД-24	11,8±1,2	10,1±1,4*	10,5±2,2	9,7±1,7
САД д, мм рт.ст.	139,3±5,9	132,4±10,2	139,1±13,4	127,7±12,2#
ДАД д, мм рт.ст.	87,4±5,3	80,2±4,7*	85,1±7,6	77,2±6,6#
САД н, мм рт.ст.	121,1±5,2	115,1±10,9	121,6±11,0	111,1±10,7#
ДАД н, мм рт.ст.	72,1±6,5	66,4±5,4	70,6±9,9	63,4±7,1
ОФВ1, % от должных величин	100,8±23,5	97,0±22,7*	98,4±17,6	98,4±19,5
ФЖЕЛ, % от должных величин	110,0±14,2	107,8±13,3*	105,1±11,7	106,0±12,6
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	94,2±14,5	92,2±14,5*	97,9±10,7	96,9±11,6

Примечание: 24 — среднесуточные значения; д — среднедневные значения; н — средненочные значения; Вар — вариабельность АД; оф. — офисные значения; * — $p_{1-2} < 0,05$; # — $p_{3-4} < 0,001$.

(НЛЯ). В случае недостижения целевого уровня офисного АД <140/90 мм рт.ст. через 2 нед. лечения, дозы препаратов увеличивали вдвое — карведилол до 50 мг/сут., небиволол и амлодипин — до 10 мг/сут. Через 4 нед., у не достигших целевого уровня АД, к терапии добавляли индапамид-ретард в дозе 1,5 мг/сут., после чего лечение продолжали до 8 нед. По окончании 8-недельного курса повторно осуществляли СМАД и спирометрию.

Оценивали и сравнивали динамику параметров СМАД и спирометрии в подгруппах. Использовали критерии Манна–Уитни, Вилкоксона, Краскала–Уоллиса, χ^2 для непараметрических данных. Средние величины отображали в виде среднего арифметического (М) с указанием стандартного отклонения (σ). Применяли пакет прикладных программ «Statistica 7.0» («Statsoft», США).

Результаты

Подгруппы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности АГ, индексу массы тела (ИМТ), систолическому АД (САД), диастолическому АД (ДАД) и ЧСС. Подгруппы курящих пациентов не отличались по показателю «пачко-лет» и стажу курения (таблица 1).

Исходные показатели СМАД и ФВД (приведены в таблицах 2, 3, 4) в подгруппах также не различались.

К окончанию 8-недельного периода средняя курсовая доза карведилола в подгруппе курильщиков составила 33,0±17,7 мг/сут., в подгруппе некурящих — 32,8±16,0 мг/сут. ($p > 0,05$), комбинация карведилол+индапамид использовалась у 3 (27%) пациентов и у 13 (29%) пациентов, соответственно.

Доза небиволола в подгруппе курильщиков составила 5,8±2,0 мг/сут., у некурящих — 5,2±2,1 мг/сут.

($p > 0,05$), комбинация небиволол+индапамид использовалась в 2 (17%) и 8 (25%) случаях, соответственно.

Средняя доза амлодипина у курильщиков достигла 6,1±2,2 мг/сут., у некурящих — 6,9±2,8 мг/сут. ($p > 0,05$), комбинация амлодипин+индапамид назначена 2 (22%) и 11 (52%) пациентам, соответственно.

К концу 2-месячного курса лечения карведилолом, небивололом и амлодипином целевого уровня АД (<140/90) достигли 40 (71,4%), 31 (70,4%) и 20 (64,7%) пациентов соответствующих гр. ($p > 0,05$), среднесуточное АД по данным СМАД ниже порогового уровня (<125/80) выявлено у 31 (55,4%), 23 (52,3%) и 16 пациентов (53,3%), соответственно ($p > 0,05$).

В таблицах 2, 3, 4 представлены показатели офисного АД, СМАД и спирометрии у пациентов подгрупп исходно и на фоне приема препаратов.

Во всех подгруппах достоверно уменьшилось офисное САД и ДАД. В гр. β-АБ произошло значимое урежение ЧСС как у курильщиков, так и у некурящих пациентов. По данным СМАД динамика АД в изучаемых подгруппах различалась. При приеме карведилола у некурящих пациентов достоверно снижались среднесуточное, среднедневное и средненочное САД, ДАД, ЧСС, среднесуточная вариабельность САД и ДАД. Аналогичные изменения прослеживаются и у некурящих лиц гр. небиволола, за исключением вариабельности ДАД.

В то же время у курящих пациентов гр. карведилола отсутствовала динамика среднесуточных, средненочных показателей САД и ДАД, среднедневного САД, среднесуточной вариабельности АД.

Таблица 4

Параметры гемодинамики и ФВД на фоне приема амлодипина

Показатель (М±у)	Амлодипин (n=30)			
	курящие (n=9)		некурящие (n=21)	
	исходно	8 нед.	исходно	8 нед.
	1	2	3	4
САД оф., мм рт.ст.	149,6±17,2	126,7±11,0*	156,8±14,7	129,5±10,9#
ДАД оф., мм рт.ст.	93,1±7,5	83,1±5,2*	101,0±8,9	86,5±6,1#
ЧСС оф., уд/мин.	76,0±12,2	72,3±6,7	74,0±10,2	71,1±11,5
САД ₂₄ , мм рт.ст.	135,5±10,7	127,0±9,8*	136,0±9,3	123,7±8,2#
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	84,1±6,8	76,9±6,3*	86,0±6,2	78,6±4,5#
ЧСС ₂₄ , уд/мин.	76,0±6,7	76,4±6,9	76,5±8,4	76,4±8,6
ВарСАД-24	15,0±3,7	15,4±4,4	15,7±3,2	13,9±2,0
ВарДАД-24	10,8±1,7	11,3±2,2	11,8±2,7	11,2±2,1
САД д, мм рт.ст.	141,7±11,0	133,8±9,9*	142,4±9,7	130,4±8,9#
ДАД д, мм рт.ст.	89,4±7,5	81,7±5,5*	91,5±6,9	84,5±5,2#
САД н, мм рт.ст.	124,5±11,4	115,0±11,4*	122,1±11,6	110,9±9,0#
ДАД н, мм рт.ст.	74,8±7,2	68,4±8,6	74,0±7,9	67,2±4,5#
ОФВ ₁ , % от должных величин	105,1±15,1	108,4±16,5	107,1±14,3	109,3±13,8
ФЖЕЛ, % от должных величин	108,6±13,8	109,9±15,4	110,4±15,2	112,3±14,7
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	100,9±9,5	103,0±8,5	101,8±5,1	102,6±5,7

Примечание: * — $p_{1-2} < 0,05$; # — $p_{3-4} < 0,001$; остальные $p > 0,05$; 24 — среднесуточные значения; д — среднедневные значения; н — средненочные значения; Вар — вариабельность АД; оф. — офисные значения.

Таблица 5

Сравнительный анализ динамики АД в исследуемых подгруппах

Показатель	Карведилол (n=56)		Небиволол (n=22)		Амлодипин (n=30)	
	Δ 8 нед.		Δ 8 нед.		Δ 8 нед.	
	курящие (n=11)	некурящие (n=45)	курящие (n=12)	некурящие (n=32)	курящие (n=9)	некурящие (n=21)
	1	2	3	4	5	6
САД оф., мм рт.ст.	-30,0	-22,0	-29,0	-28,0	-20,0	-28,0
ДАД оф., мм рт.ст.	-20,0	-18,0	-10,0	-13,0	-10,0	-12,0
САД ₂₄ , мм рт.ст.	-3,8	-10,1	-6,7	-12,6	-10,0	-11,3
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	-4,1	-7,0	-4,6	-7,7	-8,1	-6,5
САД д, мм рт.ст.	-2,7	-11,5*	-8,8	-13,7	-8,3	-11,3
ДАД д, мм рт.ст.	-2,7	-6,8#	-6,4	-8,3	-8,8	-6,5
САД н, мм рт.ст.	-3,6	-5,7	-4,3	-9,8 ¥	-9,5	-10,4
ДАД н, мм рт.ст.	-3,9	-4,0	-1,6	-7,1	-7,7	-6,4

Примечание: * — $p_{1-2} = 0,04$; # — $p_{1-2} = 0,02$; Δ — $p_{2-4} = 0,01$; 24 — среднесуточные значения; д — среднедневные значения; н — средненочные значения; Вар — вариабельность АД; оф. — офисные значения.

У курящих больных, принимавших небиволол, среднесуточное и среднедневное САД, САД и ДАД ночью также не изменились.

Амлодипин, в отличие от карведилола и небиволола, независимо от статуса курения достоверно снижал среднесуточные и среднедневные показатели АД и не влиял на ЧСС.

Суточный ритм АД, определяемый по суточному индексу, в подгруппах не изменялся.

В гр. карведилола у курильщиков снизилась ОФВ₁, а в гр. небиволола — ОФВ₁ и, в меньшей степени, ФЖЕЛ, в результате чего уменьшался индекс Тиффно. Однако эти изменения не выходили за пределы нормальных показателей ФВД. Амлодипин не влиял на ФВД.

Выраженность сдвигов гемодинамики на фоне приема изучаемых препаратов отражена в таблице 5.

Как оказалось, офисное АД снижалось в одинаковой степени и независимо от статуса курения. Отмечена достоверно меньшая эффективность карведилола по снижению среднедневного АД у курящих, по сравнению с некурящими, и средненочного САД у некурящих, по сравнению с гр. небиволола.

НЛЯ при лечении карведилолом и небивололом не было. В гр. амлодипина отмечен НЛЯ в виде отеков нижних конечностей у 3 (10%) пациентов, в связи с чем доза препарата была уменьшена.

Обсуждение

В работе впервые проведен сравнительный анализ антигипертензивного эффекта различных препаратов с вазодилатирующим действием у курящих и некурящих больных АГ. Поводом для проведения исследования явились данные литературы о снижении эффективности АГТ у курильщиков [2, 3].

Результаты показали, что все препараты в одинаковой степени снижали офисное АД у курящих и некурящих пациентов. Этот факт находит отражение в работах других авторов [9]. ЧСС закономерно урежалась под влиянием β -АБ независимо от статуса курения.

В то же время анализ параметров СМАД выявил меньшую антигипертензивную эффективность β -АБ у курящих пациентов, по сравнению с некурящими. В наибольшей степени это проявилось в гр. карведилола: прием препарата в течение 2 мес. практически не влиял на уровень АД у курильщиков, за исключением среднедневного ДАД. Гипотетически карведилол — неселективный β -АБ с α_1 -адреноблокирующей активностью — должен предотвращать вазоконстрикцию артерий в условиях стресса и во время курения и поэтому расценивается некоторыми авторами как β -АБ выбора для лечения АГ и сердечной недостаточности (СН) у злостных курильщиков [6]. Полученные результаты свидетельствуют об обратном. Несмотря на то, что произошло снижение симпатической активации согласно динамике ЧСС, у курящих пациентов этот эффект препарата оказался недостаточным. В значительной мере это может быть связано с неполной блокадой α -адренорецепторов.

Несколько неожиданным явился факт недостаточной эффективности небиволола у курящих, который также не влиял на уровень САД, однако снижал среднесуточное и среднедневное ДАД, среднесуточную вариабельность САД и ДАД. Механизм действия препарата заключается, помимо селективной блокады β_1 -рецепторов, в модуляции синтеза оксида азота (NO) эндотелием сосудов, что приводит к физиологической вазодилатации [10]. Полученные данные противоречат некоторым исследованиям, где антигипертензивная эффективность небиволола не зависела от статуса курения [11, 12]. Известно, что гипоксия и курение снижают синтез NO [13]. Можно предположить, что в условиях истощения NO-продуцирующей функции эндотелия у курильщиков вазодилатирующий эффект небиволола может ослабевать. Следует, однако, заметить, что лечение небивололом, в отличие от группы карведилола, сопровождалось снижением суточной вариабельности АД. Данный факт можно объяснить более длительным и стойким антигипертензивным действием препарата.

Интереса заслуживает выявленное отсутствие параллелизма в динамике офисного (достоверно

снизилось) и среднесуточного (не снижалось) САД у курильщиков, принимавших β -АБ. Создается впечатление, что при офисном измерении имеет место псевдонормализация АД, т.к. пациенты во время приема не курят, и АД-повышающие краткосрочные эффекты курения в момент измерения АД отсутствуют. При СМАД курение может совпадать по времени с измерением АД, что вызывает его повышение. Создается впечатление, что у курильщиков, принимающих β -АБ, чаще встречается изолированная амбулаторная гипертензия [7]. Это может потребовать более тщательного контроля АД с применением СМАД.

В литературе встречаются противоречивые данные об эффективности амлодипина у больных АГ в зависимости от статуса курения. В одних исследованиях выявлено статистически значимое снижение САД и ДАД у курящих и некурящих пациентов [14], в других — только у некурящих [15]. Результаты настоящей работы убедительно продемонстрировали наилучший среди изученных препаратов антигипертензивный эффект амлодипина (Нормодипина) у курящих. Этот факт может быть обусловлен иным механизмом вазодилатации, не зависящим от состояния САС и мало зависящим от функции эндотелия. На фоне приема Нормодипина не изменялась ФВД, тогда как использование карведилола и небиволола у курильщиков сопровождалось снижением бронхиальной проходимости, хотя и в пределах нормальных значений. Умеренные бронходилатирующие свойства амлодипина, приводящие к нормализации вентилиционно-перфузионных отношений, были описаны и ранее [16]. Это дает основания для широкого использования амлодипина не только у курильщиков, но и у больных АГ в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями. С другой стороны, амлодипин, позиционируемый, прежде всего как препарат для лечения АГ у пожилых, можно применять и у курящих пациентов молодого и среднего возрастов.

Заключение

У курящих больных АГ по данным СМАД выявлено ослабление антигипертензивного эффекта карведилола для САД и ДАД и небиволола для САД. Этот феномен необходимо учитывать при использовании препаратов у курильщиков. Прием карведилола у курильщиков приводил к достоверному снижению ОФВ₁, а небиволола — ОФВ₁, ФЖЕЛ и соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ.

Амлодипин был одинаково эффективен у курящих и некурящих пациентов с АГ по снижению САД и ДАД при отсутствии влияния на функцию внешнего дыхания. Это позволяет рекомендовать амлодипин (Нормодипин) как один из препаратов выбора для лечения курящих больных АГ.

Литература

1. Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russia. The results of federal monitoring 2003–2010. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 1:9–13. Russian (Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 1: 9–13).
2. Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, et al. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and nonsmoking hypertensives. *Circulation* 1994; 90 (1): 248–53.
3. Journath G, Nilsson PM, Petersson U, et al. Hypertensive smokers have a worse cardiovascular risk profile than non-smokers in spite of treatment — a national study in Sweden. *Blood Press* 2005; 14 (3): 144–50.
4. Martsevich SYu, Shalnova SA, Deev AD, et al. PROLOG study: main results and guidance for further action. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2006; 6:23–6. Russian (Марцевич С. Ю., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Исследование ПРОЛОГ: основные итоги и руководство к действию. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 6:23–6).
5. Nebieridze DV, Meliya A, Kulieva GR. Beta-adrenoblockers in clinical practice: is there any difference? *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2007; 3:90–3. Russian (Небиеридзе Д. В., Мелия А., Кулиева Г. Р. Бета-адреноблокаторы в клинической практике: все ли они одинаковые? Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 3:90–3).
6. Preobrazhensky DV, Sidorenko VA, Dedova IS, et al. β -Adrenoreceptor Blockers in the Treatment of Cardiovascular Diseases: The Place of Carvedilol. *Kardiologiya* 2006; 12:79–88. Russian (Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Дедова И. С. и др. Блокаторы β -адренорецепторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: место карведилола. Кардиология 2006; 12: 79–88).
7. Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, Nebieridze DV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (the 4th rev.). *System Hypertension* 2010; 3:5–26. Russian (Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Бойцов С. А., Небиеридзе Д. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3: 5–26).
8. Chuchalin AG. Chronic obstructive pulmonary disease: The Federal Program: Pract. Guideline for Physicians. Moscow: 2004. 61 p. Russian (Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: Федеральная программа: практ. рук. для врачей. М.: 2004. 61 с).
9. Vysoulis GP, Marinakis AG, Aznaouridis KA, et al. The influence of antihypertensive therapy with the third generation of beta-blockers on endothelial function and prothrombotic status. The effects of smoking. *Rus J Cardiol* 2011; 2: 86–93. Russian (Виссулис Г. П., Маринакис А. Г., Азнауридис К. А. и др. Влияние антигипертензивной терапии бета-блокаторами третьего поколения на функцию эндотелия и протромботический статус. Эффекты курения. Российский кардиологический журнал 2011; 2: 86–93).
10. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press* 2004; 13 (suppl.1): 17–32.
11. McNeely W, Goa KL. Nebivolol in the treatment of essential hypertension. A review. *Drugs* 1999; 57 (4):633–51.
12. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, et al. Effects of nebivolol on ambulatory blood pressure in smoker and non-smoker hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2005; 18: 62A–3.
13. Ovcharenko SI, Litvinova IV. Is there limitations for administration of β -blockers in patients with IHD and / or essential hypertension and co-existing bronchoobstructive syndrome? *Pulmonology* 2009; 6:90–100. Russian (Овчаренко С. И., Литвинова И. В. Существует ли проблема применения β -адреноблокаторов у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией и сопутствующим бронхообструктивным синдромом? Пульмонология 2009; 6: 90–100).
14. Matsui Y, Kario K, Ishikawa J, et al. Smoking and antihypertensive medication: interaction between blood pressure reduction and arterial stiffness. *Hypertens Res* 2005; 28 (8): 631–8.
15. Kara-Perz H, Kosicka T, Perz S. Is hypotensive effectiveness of amlodipine therapy in smokers connected with endothelin-1 (ET-1) concentration? *Przegl Lek* 2007; 64 (10): 703–5.
16. Williams DO, Barnes PJ, Vickers HP, et al. Effect of nifedipine on bronchomotor tone and histamine reactivity in asthma. *BMJ* 1981; 282: 348.

Опыт создания регистра для оценки исходов хронически протекающей ишемической болезни сердца: исследование «ПРОГНОЗ ИБС»

Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю., Гофман Е. А., Малышева А. М., Полянская Ю. Н., Деев А. Д.

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить в рамках регистра ПРОГНОЗ ИБС отдаленный прогноз жизни больных стабильно протекающей ишемической болезнью сердца (ИБС), которым была выполнена диагностическая коронароангиография (КАГ).

Материал и методы. Дизайн исследования (ретро-, проспективное, наблюдательное, когортное) соответствует принципам создания регистров и подразумевал включение всех пациентов, проживающих в Московском регионе, последовательно поступавших в стационар ГНИЦПМ с 01.01.2004 г по 31.12.2007 г в плановом порядке с направительным диагнозом «ишемическая болезнь сердца» для проведения КАГ и выбора тактики лечения. В исследование включен 641 пациент (500 мужчин и 141 женщина). Жизненный статус установлен у 551 пациента (86%). Средний срок наблюдения составил 3,9 года (0,76–6,52).

Результаты. Пациенты, включенные в регистр, характеризовались широким распространением традиционных факторов риска иотягчающих клинико-анамнестических факторов. Наличие стенозов коронарных артерий (КА) $\geq 50\%$ было выявлено при КАГ у 563 пациентов. У 24 из 78 пациентов с «чистыми» коронарными артериями диагноз ИБС был оставлен в форме «Коронарного синдрома Х» или «вазоспастической стенокардии», у 54 больных диагноз ИБС был снят. Во время госпитализации БАП выполнена 38% больных. Выявлена низкая

частота назначения до госпитализации основных классов препаратов с доказанным благоприятным влиянием на прогноз. За 3,9 лет наблюдения из 551 умерли 50 больных, общая смертность составила $11,38 \pm 1,61$ на 1 тыс. человеко-лет. В 84% случаев причиной смерти явились осложнения хронической ИБС, что подтверждает наличие высокого сердечно-сосудистого риска (ССР). Суммарная частота развития фатальных и нефатальных осложнений с учетом процедур реваскуляризации составила 36%.

Заключение. Созданный регистр больных стабильной ИБС включает типичную когорту больных с хронической ИБС, направляемых на инвазивную диагностику и лечение, и позволяет рассчитывать на получение достоверной информации о факторах, определяющих прогноз заболевания и эффективность врачебного вмешательства, включая лекарственную терапию и внутрисосудистую реваскуляризацию.

Ключевые слова: регистр, когортное наблюдательное исследование, хроническая ишемическая болезнь сердца, коронароангиография, прогноз.

Поступила 30/01–2013

Принята к публикации 31/01–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (1): 32–39

Developing a register of outcomes of chronic coronary heart disease: CHD PROGNOSIS Study

Tolpygina S. N., Martsevich S. Yu., Gofman E. A., Malysheva A. M., Polyanskaya Yu. N., Deev A. D.

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. Using the data from the CHD PROGNOSIS register, to assess the long-term survival of patients with stable coronary heart disease (CHD) confirmed by a diagnostic coronary angiography (CAG).

Material and methods. The study design (retro- and prospective observational cohort study) agreed with the register principles. The study included all consecutive patients (Moscow Region residents) who were hospitalised to the State Research Centre for Preventive Medicine with a preliminary diagnosis of CHD, for a diagnostic CAG and therapeutic strategy selection (01.01.2004–31.12.2007). The total number of participants was 641 (500 men and 141 women). Vital status was ascertained in 551 patients (86%). Mean follow-up time was 3,8 years (range 0,76–6,52 years).

Results. The register participants had a high prevalence of conventional risk factors and adverse clinical and anamnestic characteristics. CAG-confirmed coronary artery (CA) stenosis $\geq 50\%$ was registered in 563 patients. In 24 out of 78 individuals with “intact” CA, coronary syndrome X or vasospastic angina was diagnosed; in the other 54, CHD diagnosis could not be confirmed. During the hospitalisation, balloon angioplasty

was performed in 38% of the patients with known vital status. Before hospitalisation, the main drug classes with proven prognostic benefits were administered insufficiently often. During the follow-up period (mean follow-up 3,9 years), 50 patients died. All-cause mortality was $11,38 \pm 1,61$ per 1000 person-years. The leading cause of death was chronic CHD (84%), which confirms high levels of cardiovascular risk in these patients. In total, fatal and non-fatal complications, including revascularisation episodes, were registered in 36%.

Conclusion. The established register of stable CHD includes a typical cohort of chronic CHD patients who are referred for invasive diagnostics and treatment. Therefore, the register is expected to provide valid information on the factors determining prognosis and effectiveness of medical intervention, such as pharmacological therapy and percutaneous revascularisation.

Key words: register, observational cohort study, chronic coronary heart disease, coronary angiography, prognosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (1): 32–39

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (906) 793–92–63

E-mail: stolpygina@gnicpm.ru

[Толпыгина С. Н. — к. м. н., в. н. с. отдела профилактической фармакотерапии, Марцевич С. Ю. — д. м. н., профессор, руководитель отдела, Гофман Е. А. — н. с. отдела, Полянская Ю. Н. — м. н. с. отдела, Деев А. Д. — к. ф. — м. н., руководитель лаборатории биостатистики].

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире умирают ~17 млн. человек, что составляет ~29% от всех случаев смерти в мире. Из них ~7,2 млн. приходится на долю смерти от осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. По данным Госкомстата, в 2009г в России от ССЗ умер 1 136661 человек, и у 51,4% причиной смерти стала ишемическая болезнь сердца (ИБС) [2]. Значительную часть больных ИБС составляют пациенты со стабильным течением заболевания (СтС). По данным Фремингемского исследования в 40,7% случаев стенокардия напряжения является первым проявлением ИБС у мужчин и в 56,5% — у женщин [3]. По данным обследования Российской национальной выборки распространенность стенокардии составила 6,3% у мужчин и 7,0% — у женщин [4]. В экономически развитых странах летальность при СтС составляет 2–3% в год. Частота развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) составляет 2–3% в год [5]. Несмотря на то, что ИБС может протекать длительное время без осложнений [3–7], результаты ряда исследований показали, что смертность при хронической ИБС (ХИБС) сопоставима со смертностью среди пациентов, перенесших острый ИМ (ОИМ) [6, 8]. Во Фремингемском исследовании 10-летняя общая смертность (ОС) составила ~40% для мужчин >50 лет, что сопоставимо с уровнем смертности в течение 1 года после перенесенного ОИМ. Повторный анализ, проведенный в 1993г, не выявил изменений в уровне летальности среди мужчин [3]. В 1988г Гетеборгское исследование показало, что частота фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (ССС) среди мужчин с ИБС без ИМ в анамнезе составила 14,1% за 7,3 года наблюдения, а при ИМ в анамнезе — 29,4% [9]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о высоком риске СССР у пациентов со СтС в отличие от данных более поздних клинических исследований: APSIS (The Angina Prognosis Study in Stockholm), IONA (Impact of nicorandil in angina study), ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS), INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study), TIBET (The Total Ischaemic Burden European Trial), в которых прогноз больных ХИБС оказался относительно благоприятным — ежегодная смертность составила 1–2% [10–15].

Реальный прогноз жизни пациентов со СтС чрезвычайно важен, т.к. является основой для выбора оптимальной тактики лечения. Мясников Л. А. указывал на необходимость дифференцированного подхода к лечению больных ИБС [16]. Однако в настоящее время наблюдается отчетливая тенденция к его «унификации», т.е. применению «усредненного» алгоритма лечения. Все большее число пациентов направляются на диагностическую коронароангиографию (КАГ) с последующей баллонной ангиопластикой и стентированием коронарных артерий (КА) независимо от индивидуального прогноза заболевания [17].

Основные данные о прогнозе жизни больных ХИБС были получены в клинических исследованиях, которые имеют целый ряд ограничений, не позволяющих экстраполировать полученные в них результаты на всю популяцию больных. Это наличие жестких критериев отбора пациентов в клинические исследования, за рамками которых часто остаются пациенты с коморбидной патологией, женщины, представители крайних возрастных групп (молодых или очень пожилых) и т.д., поскольку для получения достоверных данных о результатах проводимых вмешательств (лечения) в исследованиях необходимо формирование достаточно однородных групп больных [11–15, 19, 20]. Наиболее объективную и полную информацию о прогнозе жизни больных ХИБС в «естественных условиях» можно получить при анализе результатов популяционных исследований и регистров. На последние накладываются отпечаток особенности формирования регистра, в первую очередь, принцип включения — территориальный: страна, регион, город, лечебное учреждение; характеристика включенных пациентов: амбулаторные, госпитализированные, подвергнувшиеся диагностическим и лечебным вмешательствам — коронароангиографии (КАГ), баллонной ангиопластике (БАП) со стентированием или без, аортокоронарному шунтированию (АКШ), которые, однако, не носят критического характера и не умаляют научной ценности получаемых данных [13–17, 21–26]. Изучение прогноза жизни больных стабильной ИБС в рамках регистра, выявление факторов, определяющих благоприятные и неблагоприятные исходы заболевания, остается актуальным. Оценка прогноза заболевания является ключевым этапом выбора тактики лечения пациентов со стабильно протекающей ИБС [18–20, 27–28], что особенно актуально для России с учетом ограниченного финансирования здравоохранения [21, 29].

Целью настоящего исследования явилось изучение отдаленного прогноза жизни пациентов со стабильно протекающей ИБС, которым была выполнена диагностическая КАГ.

Материал и методы

Дизайн исследования ПРОГНОЗ ИБС был разработан в отделе профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ Минздравсоцразвития в 2009 г. Исследование было запланировано как ретро-, проспективное, наблюдательное, когортное. Его дизайн разрабатывался с учетом основных принципов создания регистров и подразумевал непрерывное включение всех пациентов, проживающих в Московском регионе, последовательно поступавших в плановом порядке в стационар ГНИЦ ПМ с 01.01.2004г по 31.12.2007г с направительным диагнозом «ишемическая болезнь сердца» для проведения КАГ и лечения, в т.ч. внутрисосудистой реваскуляризации. В исследование не включали пациентов, проживавших в других регионах, лиц, которым не была выполнена КАГ, пациентов, истории болезни которых отсутствовали в архиве, а также

пациентов, которым выполнялась экстренная ангиопластика КА. Предварительно для участия в исследовании по журналам регистрации КАГ были отобраны 674 пациента, каждому из которых был присвоен уникальный порядковый номер. При анализе историй болезни пациентов, госпитализированных в указанный период времени, критериям отбора соответствовал 641 пациент, которые и были включены в исследование. Данные из историй болезни и полученные при последующем наблюдении вносились в специально разработанную для исследования базу данных в формате ACCESS.

Задачей исследования на первом этапе являлось установление жизненного статуса пациента (жив, умер) и регистрация конечных точек, развившихся в течение периода наблюдения (с момента выписки из стационара до даты установления контакта). Для выполнения этих задач была разработана специальная анкета, которую заполняли при телефонном интервью пациента и/или его родственника. В случаях невозможности установления телефонного контакта с пациентом или его родственниками, по адресу регистрации направлялось письмо с уведомлением о вручении, и запрашивались материалы из органов ЗАГС для выявления умерших больных. В результате работы удалось установить судьбу 551 больного, таким образом, отклик составил 86%. В случае смерти больного причины смерти устанавливались на основании информации, полученной у родственников. При невозможности получить подобную информацию, причина смерти кодировалась как «смерть от всех причин» или ОС.

Все пациенты, которые были живы на тот момент времени, и с которыми в 2009–2010 гг. был установлен телефонный контакт, были приглашены в ГНИЦ ПМ на визит повторного наблюдения, на котором сотрудниками отдела проводилось обследование больного, включавшее подробный сбор анамнеза, физикальный осмотр, регистрацию ЭКГ в покое в 12 отведениях, эхокардиография (ЭхоКГ), проведение нагрузочного теста для определения толерантности к нагрузке (ТФН), лабораторные анализы: глюкоза, креатинин (Кр), мочевины, мочевого кислоты (МК), К, Na, липидный спектр, аланин-трансаминаза (АЛТ), аспартат-трансаминаза (АСТ), креатинфосфокиназа (КФК), а также оценку качества лечения и приверженности пациентов лечению на амбулаторном этапе по специально разработанной в рамках настоящего исследования анкете, содержащей 65 вопросов.

За период с 01.01.2004г по 31.12.2007г у ряда пациентов имели место повторные госпитализации в ГНИЦ ПМ после выполнения КАГ, для проведения планового эндоваскулярного вмешательства на КА из-за необходимости повторного оформления квоты на него из-за чего были внесены данные по нескольким госпитализациям. Всего в базу данных историй болезни (ИБ) было внесено 746 записей, распределенных следующим образом: по 1 записи (госпитализации) у 542 пациентов, по 2 — у 150 пациентов, по 3 — у 17 пациентов и 4 — у 2 пациентов. Для проведения дальнейшей статистической обработки и адекватного учета конечных точек, данные из ИБ повторных госпитализаций были сгруппированы следующим образом: если повторная госпитализация состоялась в течение 6 мес. после первой, во время которой выполнялась КАГ, и не была связана с развитием нестабильного течения ИБС или ухудшением состояния больного, то эндоваскулярное вмешательство (первичное или вторичное) учитывалось в качестве единых госпитализации и вме-

шательства, т.к. повторные госпитализации были обусловлены административными причинами — необходимостью запроса и получения квоты на БАП. Повторные госпитализации и эндоваскулярные вмешательства, проводившиеся в сроки позже 6 мес. от момента первой госпитализации, или в связи с развитием нестабильного течения ИБС, а также ухудшения симптомов заболевания, расценивались и анализировались как случаи достижения первичной или вторичной конечных точек.

Конечные точки, статистический анализ

Первичная комбинированная конечная точка включала ОС, а также случаи нефатальных ССС.

Вторичная комбинированная конечная точка включала наряду со случаями ОС и нефатальных ССС, такие исходы, как проведение реваскуляризации любого сосудистого бассейна: АКШ, транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика (ТБКА), каротидная эндартерэктомия, реваскуляризация артерий нижних конечностей; возобновление симптомов стенокардии, госпитализации по поводу ухудшения течения ИБС. При анализе конечных точек определили время наблюдения как период времени от даты первой госпитализации в стационар ГНИЦ ПМ (референсная госпитализация), во время которой проводилась КАГ, до времени наступления первого ССС. В случае отсутствия какого-либо из исходов, время наблюдения определялось датой последнего контакта с пациентом. Среднее время наблюдения составило 3,9 года (от 0,76 до 6,52 лет).

Статистический анализ данных проводился лабораторией биостатистики ГНИЦ ПМ в системе SAS версия 6.12. Для тестирования прогностической значимости ФР, исходных клинических состояний и терапии применялись известные методы описательной статистики: t-тест Стьюдента, критерий Фишера, а именно, дисперсионный анализ для выявления значимых различий в количественных показателях, а также асимптотический критерий χ^2 Вальда. Для оценки частоты событий применялись соответствующие методы анализа выживаемости: регрессионная модель пропорционального риска Кокса, параметрические модели выживаемости, выживаемость по методу Каплана-Мейера и т.п. Оценивались различия в группах по суммарной вероятности развития первичной конечной точки или всех случаев ССС при помощи логарифмического рангового критерия. Для моделирования выживаемости и определения прогностически значимых показателей — клинических, лабораторных, инструментальных, использовалась регрессионная модель пропорционального риска Кокса, как в одномерном, так и в многофакторном анализе. Для выявления факторов, обладающих предсказательной значимостью в отношении развития смерти, нефатального ИМ или комбинированного ССС в периоде наблюдения применялся метод пошаговой регрессии. Модели создавались отдельно для клинических и лабораторно-инструментальных переменных, а затем для их комбинации.

Результаты

В анализ были включены данные 641 пациента: 500 мужчин и 141 женщины. Установить жизненный статус удалось у 551 пациента (86%), из них за период наблюдения умерли 50 больных. Судьбу 90 (14%) пациентов выяснить не удалось (потеряны для наблюдения). Повторно в ГНИЦ ПМ были обследованы 354 (65%) пациента, 147 пациентов

Таблица 1

Основные характеристики пациентов во время референсной госпитализации (n=641)

Признак	Гр (I) пациентов с установленным ста- тусом (n=551)	Гр (II) пациентов с неизвестным статусом (n=90)	Значение p при срав- нении гр. I vs II
Средний возраст (лет)	57,7±0,4 у муж. 60,3±0,7 у жен.	57,1 ± 0,6 у муж. 59,8 ± 0,5 у жен.	0,723
Женский пол	119/551 (22%)	15/90 (17%)	0,188
Высшее образование	344/551 (62%)	41/90 (46%)	0,034
Продолжение трудовой деятельности	369/551 (67%)	66/90 (73%)	0,269
Симптомы стенокардии	426/551 (77%)	52/90 (58%)	0,001
Функциональный класс стенокардии (по классификации CCS):			
Класс I	7/551 (1%)	—	0,047
Класс II	141/551 (25%)	24/90 (26%)	
Класс III	146/551 (26%)	12/90 (13%)	
Стенокардия покоя	254/551 (46%)	53/90 (59%)	0,049
Нестабильное течение стенокардии	177/551 (32%)	22/90 (24%)	0,148
ИМ в анамнезе	255/551 (46%)	28/90 (31%)	0,001
Рубцовые изменения на ЭКГ	198/551 (36%)	27/90 (30%)	0,087
Нарушения ритма	84/551 (15%)	18/90 (20%)	0,253
Тромболизис в анамнезе	25/551 (4,5%)	1/90 (1%)	0,107
Экстренная ТБКА в анамнезе	23/551 (4%)	4/90 (4%)	0,906
ТБКА в анамнезе	45/551 (8%)	9/90 (10%)	0,780
АКШ в анамнезе	18/551 (3%)	4/90 (4%)	0,568
Инсульт и/или ТИА в анамнезе	21/551 (3%)	0/90	0,060
АГ	436/551 (79%)	62/90 (69%)	0,096
СД	73/551 (13%)	10/90 (11%)	0,747
Ож*	147/551 (27%)	12/90 (13%)	0,007
ХСН	151/551 (27%)	15/90 (17%)	0,163
Курение в анамнезе:	n=248	n=39	0,221
Курильщики в прошлом	75/551 (13%)	11/90 (12%)	
Курильщики в наст. время	173/551 (31%)	28/90 (31%)	
ГХС**	468/551 (85%)	70/90 (78%)	0,167
Повешенный Кр***	80/551 (15%)	6/90 (6%)	0,073
Стресс-тест на тредмиле			
Выполнена ПДФН	221/551 (40%)	33/90 (36%)	0,719
Положительная проба	68/221 (30%)	10/33 (30%)	0,438
Низкая ТФН	79/221 (36%)	8/33 (24%)	0,401
ЭхоКГ:			
Дилатация предсердий	177/551 (32%)	15/90 (17%)	0,011
Дилатация желудочков	124/551 (23%)	13/90 (14%)	0,213
ФВ ЛЖ<50%	243/551 (44%)	26/90 (29%)	0,023
Гипертрофия ЛЖ	251/551 (46%)	33/90 (37%)	0,277
Стеноз клапанов	26/551 (5%)	4/90 (4%)	0,990

Примечание: ХСН — хроническая СН; ПДФН — проба с дозированной физической нагрузкой; ХРЗ — хроническое респираторное заболевание; ХПН — хроническая почечная недостаточность; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

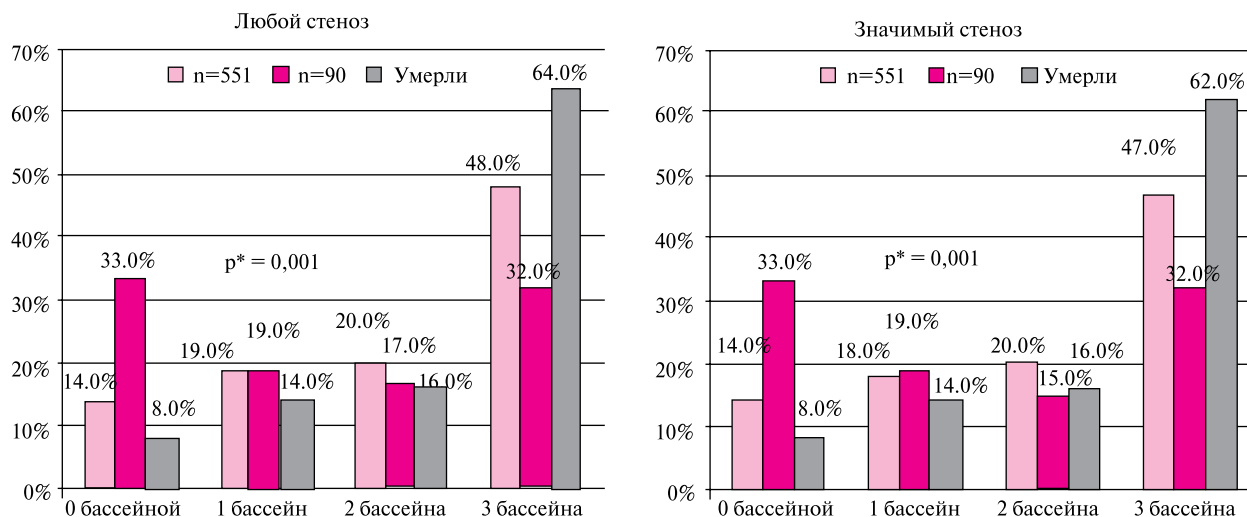
* Ож — ожирение диагностировалось при индексе Кетле >30 кг/м²; ** При показателе ОХС в сыворотке крови >4,5 ммоль/л;

*** При концентрации Кр в сыворотке крови >97 мкмоль/л у женщин и >115 мкмоль/л у мужчин.

отказались прийти на прием. Среди пациентов с установленным жизненным статусом (n=551) было 432 (78%) мужчины и 119 женщин. Возраст пациентов 27–88 лет, средний возраст мужчин составил 57,7±0,4 лет, женщин — 60,3±0,7. Длительность наблюдения составила от 0,76 до 6,52 лет, в среднем 3,9 лет.

Среди пациентов, включенных в исследование, наблюдалось широкое распространение традиционных

факторов ССР (таблица 1), а также клинико-анамнестических факторов, сопряженных с повышенным риском развития осложнений: симптомы стенокардии напряжения II–III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, увеличение ФК стенокардии перед госпитализацией, наличие в анамнезе перенесенного ИМ, нефатального инсульта (МИ) и/или транзиторной ишемической атаки (ТИА), симптомы сердечной



Примечание: * значение p при сравнении гр., завершившей период наблюдения ($n=551$), с гр. больных с неустановленным статусом ($n=90$) и с подгруппой умерших ($n=50$); ** учитывались гемодинамически значимые стенозы $>50\%$.

Рис. 1 Распределение больных по числу пораженных коронарных бассейнов в исследуемой популяции ($n=641$).

недостаточности (СН). При этом только небольшому числу пациентов до поступления в клинику выполняли процедуры реваскуляризации миокарда.

Исходно наиболее отягощенными по ССЗ и ФР были пациенты, умершие за период наблюдения, а наименее — потерянные для наблюдения.

Ангиографические характеристики

При анализе результатов КАГ у 78 пациентов не было выявлено гемодинамически значимых ($\geq 50\%$) атеросклеротических поражений КА. В этой группе пациентов проводился дополнительный анализ наличия признаков ИБС: оценивались симптомы стенокардии, положительных результатов стресс-теста, наличия перенесенного ИМ и случаев реваскуляризации миокарда в анамнезе, признаков нарушения локальной сократимости ЛЖ при ЭхоКГ, рубцовых изменений миокарда на ЭКГ покоя. В результате у 54 больных не был подтвержден диагноз ИБС. У 24 пациентов с «чистыми» КА диагноз ИБС был оставлен в форме «Коронарного синдрома Х» или «вазоспастической стенокардии». У одной больной диагноз ИБС при выписке был не подтвержден, однако причиной смерти в дальнейшем явилось развитие фатального ИМ.

Данные КАГ представлены в таблице 2. При сравнительном анализе группы (гр.) больных с установленным статусом жизни (гр. I) с гр. пациентов с неизвестным статусом (гр. II) были выявлены достоверные различия по тяжести поражения КА (рисунок 1). В гр. I она была достоверно больше ($p=0,001$).

В гр. I у достоверно большего числа больных были выявлены гемодинамически значимые и незначимые стенозы всех локализаций ($p=0,001$) чаще проводились процедуры ТБКА и стентирования ($p=0,011$ и $0,022$ соответственно), что обусловлено

большей частотой выявления гемодинамически значимых поражений КА, требовавших инвазивного лечения. Таким образом, пациенты с неустановленным жизненным статусом на этапе включения в исследование имели менее выраженное поражение коронарного русла. При сравнительном анализе гр. I с подгруппой умерших пациентов было выявлено, что в последней уже на этапе включения в исследование преобладали больные с более выраженным поражением коронарного русла ($p=0,001$), что, по всей видимости, и определило смертельный исход в данной подгруппе. Также в подгруппе умерших объем проводимых вмешательств по числу одномоментно имплантируемых стентов достоверно превышал таковой в подгруппе выживших ($p=0,040$), что, вероятно, объясняется большей выраженностью и распространенностью стенотических поражений. В подгруппе умерших стентирование чаще выполнялось с применением стентов с лекарственным покрытием ($p=0,014$). Всего во время первичной госпитализации БАП выполнена 233 (38%) больных с установленным жизненным статусом.

Лекарственная терапия. Подробно данные по терапии, которую получали пациенты до и во время референсной госпитализации, будут представлены в следующих публикациях. Отметим только, что частота назначения основных классов препаратов с доказанным благоприятным влиянием на прогноз: β -адреноблокаторы (β -АБ), дезагреганты, статины, у пациентов с ХИБС до госпитализации была недостаточной. Для β -АБ она не превышала 61%, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) — 58%, для статинов — 51%, ацетилсалициловой кислоты (АСК) — 76%. В гр. умерших впоследствии пациентов

Таблица 2

Исходы наблюдения в группе пациентов с установленным жизненным статусом (n=551)

Событие	Число зарегистрированных случаев и % от общего числа пациентов	Частота события на 1 тыс. пациенто-лет (95% ДИ)
ОС	50/551 (9%)	23,3 (±3,3)
Смерть от ССЗ	44/551 (8%)	19,5 (±3,0)
ИМ	52/551 (10%)	25,5 (±3,5)
Фатальный ИМ	27/551 (5%)	21,3 (±3,1)
ТБКА	67/551 (12%)	46,8 (±8,5)
АКШ	67/551 (12%)	40,2 (±4,2)
Первичная комбинированная КТ*	75/551 (14%)	36,1 (±4,2)
Вторичная комбинированная КТ*	198/551 (36%)	18,8 (±8,5)

достоверно чаще использовались нитраты и диуретики, что обусловлено большей тяжестью стенокардии и выраженностью симптомов ХСН.

Основные клинические исходы в период наблюдения

Основные клинические исходы среди пациентов с установленным жизненным статусом представлены в таблице 2. Из 551 умерли 50 человек, ОС составила $11,38 \pm 1,61$ на 1 тыс. человеко-лет. Среди умерших были 10 женщин и 40 мужчин. Большую часть умерших составили пациенты мужского пола в возрасте 50–60 лет. Наиболее частой причиной смерти как среди мужчин, так и женщин были осложнения ИБС, зарегистрированные у 42 пациентов (84% в структуре ОС), такие как: внезапная сердечная смерть (ВСС) — 7 (14%) чел.; острая СН, включая фатальный ИМ — 20 (40%) чел.; постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) — 8 (16%) чел., нестабильная стенокардия (НС) — 3 (6%) чел., ХСН — 4 (8%) чел. Причинами 8 случаев смерти явились: черепно-мозговая травма (ЧМТ) у 1 больного, ОНМК у 2 (4%) чел., онкологическое заболевание у 2 (4%) чел., острое кровотечение из желудочно-кишечного тракта у 1 (2%) чел., причина смерти не установлена — у 2 (4%) чел.

Таким образом, в структуре ОС преобладали случаи смерти в результате ССС, что подтверждает наличие высокого ССР у включенных в исследование больных (рисунок 2).

Анализ факторов, определяющих риск развития ССС, будет представлен в следующих публикациях.

Обсуждение

В настоящем исследовании в рамках регистра получены данные об отдаленном прогнозе жизни и частоте развития ССС у пациентов с ХИБС, последовательно госпитализированных в плановом порядке в ГНИЦ ПМ с 1.01.2004г по 31.12.2007г для проведения КАГ по направлению различных учреждений первичного звена здравоохранения Московского региона. В указанный период времени центр не работал в режиме экстренной помощи. Таким образом, в исследование были включены больные со стабильно протекающей ИБС, которые были направлены для выполнения диагностической КАГ и, при наличии показаний, к внутрисосудистой реваскуляризации миокарда.

Стоит отметить, что в отличие от большинства исследований, в которых популяция пациентов складывалась из отдельно взятых случаев, соответствовавших достаточно жестким критериям отбора для конкретного исследования [11–15], т.е. делалась достаточно однородная выборка, регистр включал широкий круг больных стабильной ИБС, отобранных согласно правилам составления регистра.

Таким образом, включенную в исследование популяцию больных ИБС с недостаточно эффективной медикаментозной терапией, можно считать типичной

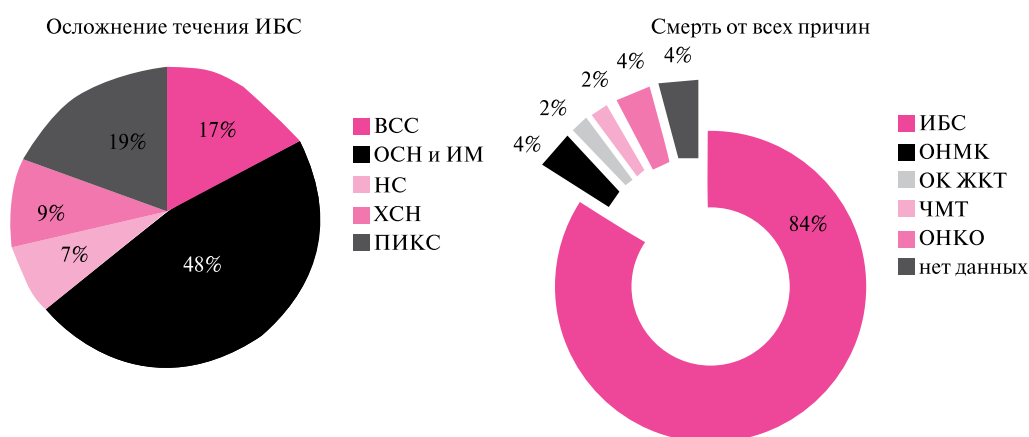


Рис. 2 ОС: распределение умерших больных по причинам смерти (n=50).

для крупных городов России и их пригородов. В то же время исследуемая выборка может несколько отличаться от общей популяции больных ХИБС в России, поскольку далеко не все больные с симптомами стенокардии обращаются за врачебной помощью, а обратившихся не всегда адекватно обследуют и эффективно лечат и еще реже направляют на инвазивные методы диагностики и лечения [30]. Средняя обеспеченность населения России диагностической КАГ в 2007г оставила 88789 на 1 млн. населения, что ниже средневропейского показателя в 4–5 раз [31]. Необходимо отметить, что исследование ПРОГНОЗ ИБС является примером кросс-секционного исследования, в которое включены пациенты на разных стадиях течения заболевания, и показатели выживаемости в таких исследованиях могут быть несколько занижены [32–33] по сравнению с данными регистров. Одновременно, в сравнении с рядом других международных, когортных исследований, например, EuroHeart, наиболее близким к настоящему исследованию по выборке, т.к. в него включались пациенты с впервые выявленной СтС, диагноз ИБС у которых был подтвержден при КАГ, имелись некоторые различия демографических показателей: так в исследуемой популяции преобладали мужчины молодого возраста — 88%, средний возраст 57,7 лет, в сравнении с 58% и 61,0 лет в EuroHeart, соответственно [33]. Распространенность ФР ССЗ также несколько различалась: например, в представленном исследовании АГ зарегистрирована у 79% больных, курение в анамнезе у 46%, тогда как в исследуемой когорте в Великобритании только у 33% и 34%, соответственно.

Полученные в исследовании данные об ОС больных ХИБС в течение периода наблюдения — 9% за 3,9 лет или $23,3 \pm 3,3$ на 1 тыс. пациенто-лет, типичны для России и незначительно отличаются от результатов других когортных исследований и регистров, что подтверждает репрезентативность описываемой выборки [34]. Показатели ОС в рандомизированных, клинических исследованиях, проводимых для оценки эффективности лечебных вмешательств, в т.ч. реваскуляризации, варьируют от 0,9% до 1,7% в год [13, 15, 34, 35] с ростом данного показателя при осложненном течении ХИБС [12].

Преобладание случаев смерти из-за ССС (84%) подтверждает высокий ССР у включенных в исследование больных — 8% или $19,5 \pm 3,0$ на 1 тыс. пациенто-лет. Основными причинами смерти при ХИБС были: острая СН, включая фатальный ИМ, ПИКС и ВСС.

Литература

1. World Health Organization. Preventing chronic diseases: A vital investment. Available from: http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/en/index.html
2. Demographic year-book of Russia, 2010. Stat. coll. Rosstat. Moscow 2010. Russian (Демографический ежегодник России 2010. Стат. Сб. Росстат. М. 2010).
3. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Am J Cardiol 1972; 29:154–63.
4. Oganov RG, Shalnova SA, Kalinina AM, et al. New way of an assessment of individual cardiovascular total risk for the population of Russia. Cardiology 2008; 5: 87–91. Russian (Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. и др. Новый способ оценки индивидуального сердечно-сосудистого суммарного риска для населения России. Кардиология 2008; 5: 87–91).
5. Aronov DM, Lupanov VP. Atherosclerosis and coronary heart disease. Moscow 2008. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. М, 2008).

Реже причиной сердечно-сосудистой смерти служили ХСН и острый коронарный синдром (ОКС). Нефатальными осложнениями у пациентов с ХИБС явились: нефатальный ИМ, нефатальный МИ, необходимость проведения процедур реваскуляризации ТБКА и АКШ. Частота развития первичной конечной точки (фатальные и нефатальные ССС) — 14% согласуется с результатами ряда крупных исследований, в которых ее частота составляла 1,1–1,5% в год [12, 13, 15]. По данным 44 месячного наблюдения за пациентами с атеросклерозом периферических артерий, включенных во всемирный регистр REACH, среди пациентов с ИБС, перенесших ранее ИМ, частота развития комбинированной конечной точки, включавшей фатальные и нефатальные ССС (ИМ и ОНМК) составила 16,9–18,2%, а среди больных ИБС без ИМ в анамнезе — 12,9–13,5%, что соответствует полученным данным [20, 35].

Данные о низкой частоте назначения на догоспитальном этапе препаратов, улучшающих прогноз жизни больных ИБС, полученные в исследовании ПРОГНОЗ ИБС, в целом соответствуют данным регистра REACH, который выявил, что частота их назначения в России явно недостаточная. Так, АСК получали 84,2% больных, статины — 58%, ИАПФ — 72,8%, β-АБ — 79% больных [35].

Наблюдение за клиническими исходами в рамках созданного регистра может быть длительным, ограниченным лишь продолжительностью жизни больных, включенных в регистр. Перспективно расширение регистра по вертикали за счет включения новых больных и по горизонтали за счет периодического сбора информации об исходах наблюдения уже включенных больных. Планируется второй этап сбора информации по новым конечным точкам через 2 года после первого, представленного в статье.

Заключение

Созданный в рамках исследования ПРОГНОЗ ИБС регистр больных стабильной ИБС, направленных из Московского региона для проведения КАГ в ГНИЦ ПМ в период с 2004г по 2007г, включает типичную когорту больных ХИБС, направляемых на инвазивную диагностику и лечение, и позволяет рассчитывать на получение достоверной информации о факторах, определяющих прогноз заболевания и эффективность врачебного вмешательства, включая лекарственную терапию и внутрисосудистую реваскуляризацию.

6. Tunstall Pedoe H. Angina pectoris: epidemiology and risk factors. *Eur Heart J* 1985;6:1.
7. Gandhi M. M. Clinical epidemiology of coronary heart disease in the UK. *Br J Hosp Med* 1997; 58: 23–7.
8. Reeves TJ, Oberman A, Jones WB, et al. Natural history of angina pectoris. *Am J Cardiol* 1974; 33: 423–30.
9. Hagman M, Wilhelmsen L, Pennert K, et al. Factors of importance for prognosis in men with angina pectoris derived from a random population sample: the Multifactor Primary Prevention Trial, Gothenburg, Sweden. *Am J Cardiol* 1988; 61:530–5.
10. Timmis AD, Feder G, Hemingway H. Prognosis of stable angina pectoris: why we need larger population studies with higher endpoint resolution. *Heart* 2007; 93: 786–91.
11. Forslund L, Hjelm Dahl P, Held C, et al. Prognostic implications of results from exercise testing in patients with chronic stable angina pectoris treated with metoprolol or verapamil. A report from The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). *Eur Heart J* 2000; 21: 901–10.
12. The IONA Study Group. Determinants of coronary events in patients with stable angina: results from the impact of nicorandil in angina study. *Am Heart J* 2005; 150 (4): 689.
13. Clayton TC, Lubsen J, Pocock SJ, et al, on behalf of the ACTION investigators. Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients. *BMJ* 2005; 331: 869.
14. The TIBET study group. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET): design, methodology and management. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992; 6: 379–86.
15. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–16.
16. Myasnikov LA, Metelitsa VI. The differentiated treatment of coronary heart disease. *Moscow, Medicine* 1974; 120 p. Russian (Мясников Л.А., Метелитца В.И. Дифференцированное лечение ишемической болезни сердца. М., Медицина 1974; 120 с).
17. Lupanov VP. Decrease in risk of complications and improvement of the prognosis at patients with chronic coronary heart disease. *Consilium medicum/Directory of the polyclinic doctor/*. 2009; 6: 15–9. Russian (Лупанов В.П. Снижение риска осложнений и улучшение прогноза жизни у больных хронической ишемической болезнью сердца. Справ поликлин врача 2009; 6: 15–9).
18. Lupanov VP, Chotchayev HKH, Evstifeeva SE. The clinical course of a disease and the prognosis at patients with coronary heart disease with the stable angina pectoris caused by obliterating coronary atherosclerosis (data of 20 years' monitoring). *Therapeutic archive* 2002; 74 (9):13–20. Russian (Лупанов В.П., Чотчаев Х.Х., Евстифеева С.Е. и др. Клиническое течение заболевания и прогноз у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией, обусловленной стенозирующим коронарным атеросклерозом (данные 20-летнего наблюдения). Терапевтический архив 2002; 74 (9): 13–20).
19. Evstifeeva SE., Lupanov VP, Samko AN, et al. Assessment of a clinical current, prognosis and efficiency of drug treatment, CABG and PCA in patients with coronary heart disease with obliterating coronary atherosclerosis (data of 5 years' prospective monitoring). *Cardiology* 2006; 46 (6): 4–9. Russian (Евстифеева С.Е., Лупанов В.П., Самко А.Н. и др. Оценка клинического течения, прогноза и эффективности медикаментозного лечения, коронарного шунтирования и транслюминальной коронарной ангиопластики больных ишемической болезнью сердца со стенозирующим коронарным атеросклерозом (данные 5-летнего проспективного наблюдения). Кардиология 2006; 46 (6): 4–9).
20. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295: 180–9.
21. Steg PG, Ferrari R, Ford I, et al. (2012) Heart Rate and Use of Beta-Blockers in Stable Outpatients with Coronary Artery Disease. *PLoS ONE* 7 (5): e36284.
22. Bluzhas Y, Radishauskas R, Bernoten G, et al. Prevalence of the main cardiovascular diseases of population of Kaunas for 1983–2000. *Cardiology* 2005; 45 (7): 54–5. Russian (Блужас Ю., Радишаускас Р., Бернотене Г. и др. Распространенность основных сердечно-сосудистых заболеваний жителей Каунаса за 1983–2000 гг. Кардиология 2005; 45 (7): 54–5).
23. Singh M, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Twenty-five-year trends in in-hospital and long-term outcome after percutaneous coronary intervention: a single-institution experience. *Circulation* 2007; 115: 2835–41.
24. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents (RESEARCH) registry, compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation* 2004; 109: 190–5.
25. Williams DO, Abbott JD, Kip KE. Outcomes of 6906 patients undergoing percutaneous coronary intervention in the era of drug-eluting stents: report of the DEScover Registry. *Circulation* 2006; 114: 2154–62.
26. Department of Health. National service framework for coronary heart disease: modern standards and service models. London: Stationery Office, 2000.
27. Eccles M, Rousseau N, Adams P, Thomas L, North of England Stable Angina Guideline Development Group. Evidence-based guideline for the primary care management of stable angina. *Fam Pract* 2001; 18: 217–22.
28. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina — summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *JACC* 2003; 41: 159–68.
29. Enikeeva SD, Titova NI. Modern social priorities and economic problems of development of health care in Russia. *Messenger of the Moscow State University. Economy* 2009; (3): 84–106. Russian (Еникеева С.Д., Титова Н.И. Современные социальные приоритеты и экономические проблемы развития здравоохранения в России. Вестник МГУ. Экономика 2009; (3): 84–106).
30. Hemingway H, Shipley M, Britton A, et al. Prognosis of angina with and without a diagnosis: 11 year follow up in the Whitehall II prospective cohort study. *BMJ* 2003; 327 (7420): 895.
31. Savchenko AP, Cherkavskay OB, Rudenko BA, Bolotov PA. Intervention cardiology. M: GEOTAR-media 2010. Russian (Савченко А.П., Черкавская О.В., Руденко Б.А., Болотов П.А. Интервенционная кардиология. М: ГЭОТАР-Медиа 2010).
32. Buckley BS, Simpson CR, McLernon DJ, et al. Five year prognosis in patients with angina identified in primary care: incident cohort study. *BMJ* 2009; 339: 3058.
33. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, et al. Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina -results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006; 332 (7536): 262–7.
34. Oshchepkova EV. Cardiovascular diseases mortality of the population in the Russian Federation and a way on its decrease. *Cardiology* 2009; 49 (2): 67–72. Russian (Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и пути по ее снижению. Кардиология 2009; 49 (2): 67–72).
35. Panchenko EP, Belenkov YN. The characteristic and outcomes атеротромбоза at outpatients in the Russian Federation (on materials of the international register REACH). *Cardiology* 2008; 2: 17–24. Russian (Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). Кардиология 2008; 2: 17–24).

Взаимосвязь между выраженностью коронарного атеросклероза, факторами риска и маркерами атеросклеротического поражения каротидных и периферических артерий

Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Перова Н. В., Яровая Е. Б., Мазаев В. П.,
Уразалина С. Ж., Бойцов С. А.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава
России. Москва, Россия

Цель. Изучить взаимосвязи между наличием и степенью выраженности коронарного атеросклероза и факторами сердечно-сосудистого риска и атеросклеротическим поражением артерий других локализаций.

Материал и методы. Обследована когорта пациентов ($n=98$) 18–80 лет, 61 мужчина, 37 женщин, которым были выполнены высокотехнологичные процедуры, включая коронароангиографию. По выраженности поражения коронарных артерий (КА) пациенты были разделены на 3 группы (гр.) со степенью стеноза 0–20%, 21–70% и $\geq 71\%$.

Результаты. Различий между гр. с разной степенью атеросклеротического поражения КА по неинвазивным показателям наличия атеросклероза других локализаций: лодыжечно-плечевой индекс и толщина комплекса интима-медиа, не обнаружено. Вместе с тем выявлена достоверная прямая связь между наличием коронарного атеросклероза и курением, избыточной массой тела и сахарного диабета. Степень поражения КА достоверно связана с гиперглике-

мией и положительными результатами пробы с дозированной физической нагрузкой. Обнаруженное наименьшее значение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) в гр. пациентов с максимальным поражением КА можно объяснить большей долей в этой гр. лиц, принимавших статины и достигших целевого уровня ХС ЛНП.

Заключение. Необходим более глубокий анализ с привлечением дополнительных, в т.ч. биохимических, данных для выявления показателей, в наибольшей степени детерминирующих степень атеросклеротического поражения КА и позволяющих точнее прогнозировать риск острых осложнений для каждого пациента.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, атеросклероз другой локализации, факторы риска, биомаркеры.

Поступила 14/12-2012

Принята к публикации 31/01-2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (1): 40-45

Association between the degree of coronary atherosclerosis, risk factors, and markers of carotid and peripheral artery atherosclerosis

Gavrilova N. E., Metelskaya V. A., Perova N. V., Yarovaia E. B., Mazaev V. P., Urazalina S. Zh., Boytsov S. A.
State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To investigate the associations between the presence and degree of coronary atherosclerosis, cardiovascular risk factors, and atherosclerosis of other localisation.

Material and methods. The cohort of 98 patients (61 men and 37 women; age 18–80 years) underwent an extensive clinical, biochemical, and instrumental examination, including coronary angiography. All participants were divided into three groups by the degree of coronary artery (CA) atherosclerosis: stenosis of 0–20%, 21–70%, and $\geq 71\%$.

Results. There was no marked between-group difference in the non-invasively assessed markers of the atherosclerosis of other localisation (ankle-brachial index and intima-media thickness). However, there was a significant positive correlation between CA atherosclerosis and smoking, overweight, and diabetes mellitus. The degree of CA atherosclerosis was

significantly associated with hyperglycemia and positive exercise test results. The lowest levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-CH) among patients with the most severe CA atherosclerosis could be due to the fact that this group also had the highest proportion of individuals who were treated with statins and achieved target LDL-CH levels.

Conclusion. A further investigation is needed, with the focus on additional biochemical and other parameters, in order to identify the best determinants of the CA atherosclerosis degree and the acute complication risk for each patient.

Key words: coronary atherosclerosis, atherosclerosis of various localisation, risk factors, biomarkers.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (1): 40-45

Начиная с середины XX века, основными причинами смерти населения стран мира, в т.ч. России, являются хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), среди которых лидирующее место занимают болезни системы кровообращения (БСК).

Основными причинами смерти от БСК служат коронарная болезнь сердца (КБС) и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ); их суммарный вклад в смертность у мужчин и женщин составляет 82,3% и 85,8% соответственно [1]. Общеизвестно, что

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

E-mail: ngavrilova@gnicpm.ru

[Гаврилова Н. Е.* — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, Ученый секретарь, руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, Перова Н. В. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела, Яровая Е. Б. — к.ф. — м.н., с.н.с. лаборатории биостатистики, Мазаев В. П. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Уразалина С. Ж. — к.м.н., докторант ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, директор].

высокая распространенность БСК обусловлена как наследственными факторами, так и особенностями образа жизни: курение, нездоровое питание, низкая физическая активность, злоупотребление алкоголем, которые приводят к высокой распространенности среди населения артериальной гипертензии (АГ), гиперхолестеринемии, сахарного диабета (СД) и ожирения (Ож), способствующих развитию и прогрессированию основных БСК [1–3].

В основе большинства БСК лежит атеросклероз, который в течение многих лет протекает бессимптомно и, как правило, достаточно выражен к моменту проявления клинической симптоматики [4]. Одной из основных характеристик атеросклероза выступает мультифокальность поражения с одновременным вовлечением одного или нескольких сосудистых бассейнов. Сочетанные формы атеросклероза с поражением коронарных (КА), сонных (СА) и периферических артерий (ПА) установлены в 30–65% случаев [3]. Полагают, что атеросклеротическое поражение одного из сосудистых бассейнов может служить фактором риска (ФР) развития поражения других бассейнов [3,5,6]. Возникает вопрос о возможности прогнозирования развития и определения выраженности поражений коронарного русла на основе совокупной оценки данных о традиционных ФР и результатах неинвазивных визуальных (клинико-инструментальных) исследований, в первую очередь, СА.

Цель исследования — поиск взаимосвязи между наличием и степенью выраженности коронарного атеросклероза в обследованной когорте лиц, факторами ССР и атеросклеротическим поражением артерий других локализаций.

Материалы и методы

В исследование включены 98 больных 18–80 лет, поступивших и обследованных в стационаре ФГБУ «ГНИЦ ПМ» в 2011г, которым были выполнены процедуры высокотехнологичных методов исследования и лечения: коронароангиография (КАГ), транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика (ТБКА) и стентирование.

Критерии исключения: перенесенное <6 мес. назад острое клиническое осложнение атеросклероза; любое острое воспалительное заболевание; хроническая болезнь почек $\geq$ III стадий — скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м²; СД обоих типов в стадии декомпенсации — уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) >7,5%; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <40%; онкологические заболевания; болезни крови и иммунной системы.

Всем пациентам была выполнена КАГ по методу Judkins 1967г [7] с использованием, как правило, трансфеморального доступа в условиях рентгеноперационной на ангиографической установке «Philips Integris Allura» и «General Electric Innova 4100». Для количественной оценки стенозов применяли компьютерную программу установки «General Electric Innova 4100».

В соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по стабильной стенокардии 2011, поражение коронарных артерий (КА) >50% считали существенным, а <50% — гемодинамически незначимым. Показанием к реваскуляризации считали стеноз основного ствола левой коронарной артерии (ОС ЛКА) $\geq$ 50%, основных КА $\geq$ 70% [8].

Артериальное давление (АД) измеряли на правой руке в положении сидя после 5–10-минутного отдыха 2 раза через 5 мин., в анализ включали среднее 2 измерений; частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли в течение 60 сек. в положении пациента сидя после отдыха.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: ИМТ в кг/рост в м²; ИМТ измеряли с точностью до 0,1 кг, рост — с точностью до 0,5 см.

По статусу курения выделяли лиц, никогда не куривших, куривших в прошлом и курящих в настоящее время — лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету/папиросу в сут.

Дуплексное сканирование (ДС) СА проводили на аппарате Vivid-7 линейным датчиком 9–11 МГц с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), наличия атеросклеротических бляшек (АБ) в СА в соответствии с Рекомендациями [9]. Критериями наличия АБ в СА являлось локальное утолщение участка СА более чем на 0,5 мм или на 50% в сравнении с окружающими участками или утолщение участка СА, более чем на 1,3 мм с протрузией его в сторону просвета сосуда [8].

Пробу с дозированной физической нагрузкой (ПДФН) проводили на тредмиле на аппарате Schiller Cardiovit пациентам с синусовым ритмом на ЭКГ по протоколу, разработанному в ГНИЦ ПМ [10,11]. Показаниями к проведению тредмил-теста (ТТ) служили рекомендации ВНОК [8]. Результат ТТ оценивали как положительный — появление типичного приступа стенокардии или ее эквивалента в сочетании с ЭКГ-признаками ишемии миокарда: депрессия сегмента ST горизонтального или косонисходящего типа глубиной $\geq$ 1,0 мм, измеренная на расстоянии 80 мс при ЧСС <125 уд./мин или 60 мс при ЧСС $\geq$ 125 уд./мин от точки «j»; отрицательный — отсутствие горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST глубиной $\geq$ 1,0 мм на расстоянии 60–80 мс от точки «j» в любом из 12 стандартных отведений ЭКГ во время ТТ или после его окончания в сочетании с отсутствием типичного ангинозного приступа или его эквивалента при достижении субмаксимальной ЧСС; или сомнительный (типичный приступ стенокардии без горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST глубиной $\geq$ 1,0 мм на расстоянии 60–80 мс от точки «j»). Определяли также толерантность к ФН (ТФН) на основании времени и мощности достигаемой нагрузки: <6 мин (2,4–4,3 METs) — низкая; 6–12 мин (5,7–7,0 METs) — средняя; $\geq$ 12 мин ($\geq$ 8,4 METs) — высокая [11].

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) рассчитывали как соотношение АД на лодыжке и на плече, определяемых с помощью ультразвукового исследования (УЗИ).

Образцы крови брали утром натощак из локтевой вены, не ранее, чем через 12 ч после последнего приема пищи.

Содержание в сыворотке крови общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) определяли с помощью ферментных наборов фирмы «Human» (Германия) на автоанализаторе «Konelab 20i», уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) — тем же методом после осаждения из сыворотки крови липопротеинов

низкой (ЛНП) и очень низкой плотности (ЛОНП) фосфорновольфрамом Na с $MgCl_2$. Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Friedwald: $ХС\ ЛНП = ХС - (ТГ/2,2 + ХС\ ЛВП)$, если уровень ТГ был $\leq 4,5$ ммоль/л.

Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли глюкозооксидационным методом на автоанализаторе «Sapphire-400» с помощью диагностических наборов «DiaSys».

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакетов статистических программ «Statistica 8.0» и «SPSS 14.0». Для каждой из непрерывных величин в зависимости от их типа распределения, представлено либо среднее (Mean) и стандартное отклонение (SD), либо медиана (М) и квартили распределения. Для анализа таблиц сопряженности применяли критерий χ^2 Пирсона. Сравнение средних в трех группах (гр.) проводилось с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), сравнение медиан — с помощью его непараметрического аналога критерия Краскала-Уоллиса. Различия, при которых $p < 0,05$, рассматривали как статистически значимые.

Результаты и обсуждение

Всего обследованы 98 пациентов: 61 мужчина и 37 женщин. Средний возраст обследованных — $61,1 \pm 9,9$ года.

Выделяли следующие варианты состояния основных КА — ОС ЛКА, передняя межжелудочковая артерия (ПМЖВ), огибающая артерия (ОВ), правая коронарная артерия (ПКА) и артерии первого порядка (первая и вторая диагональная артерии ПМЖВ, артерии тупого края, заднебоковая и задне-нисходящая артерии). По степени поражения КА пациенты были разделены на 3 гр.: I гр. ($n=33$, $60,6 \pm 11,1$ лет) — степень стеноза КА 0–20%, II гр. ($n=24$, $61,4 \pm 10,8$ лет) — 21–70%, III гр. ($n=41$, $61,4 \pm 8,6$ лет) $\geq 71\%$. При применении дисперсионного анализа статистически значимых различий между гр. по возрасту не выявлено ($p=0,929$).

Сравнение гр. по полу с помощью критерия χ^2 для таблицы сопряженности 3×2 выявило связь между степенью поражения КА и полом ($p=0,025$). В гр. с наиболее выраженным поражением КА (гр. III) преобладали мужчины, в то время как в гр. с наименее выраженным поражением КА (гр. I) — женщины.

В гр. с более гемодинамически значимым поражением КА отмечено достоверно большее количество лиц (36,4%), куривших в прошлом или курящих в настоящее время по сравнению с гр. I и II: 65%, 22,6% соответственно ($p < 0,0001$). Примечательно, что в гр. III отмечалось и наибольшее количество пациентов, бросивших курить (20%).

Результаты большинства эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что курение является одним из основных и независимых ФР заболеваемости и смертности от ХНИЗ. Курение повышает риск развития всех БСК: коронарная болезнь сердца (КБС), мозгового инсульта (МИ), заболеваний ПА (ЗПА) [12, 13]. Результаты

последних эпидемиологических исследований, проведенных в России, показывают относительно стабильную распространенность курения среди взрослых мужчин — на уровне 60% и рост распространенности курения среди женщин до 15,5% [14]. Результаты исследования [15] свидетельствуют о том, что статистически значимым для выявления коронарного атеросклероза при оценке таких ФР, как семейный сердечно-сосудистый анамнез, СД, курение, уровни ХС и ХС ЛНП, явилось лишь увеличение отношения шансов (ОШ) для курения, которое составило до 7,06 ($p=0,0031$).

Связь повышенного АД с риском развития БСК доказана многочисленными эпидемиологическими исследованиями. Высокая распространенность АГ и ее большой вклад в смертность от БСК, а также низкий контроль АД на популяционном уровне, делают этот фактор одним из самых опасных для здоровья человека. При этом следует иметь в виду, что сочетание АГ с другими ФР — курение, дислипидемия (ДЛП), СД, что наблюдается часто, в значительной степени увеличивает суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений [16].

В настоящем исследовании АГ (АД $> 140/90$ мм рт.ст.) отмечена у 45,5% пациентов из I гр., у 33,3% — из II гр. и лишь в 17,1% случаев среди лиц III гр., несмотря на то, что обследованные находились на комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ), за исключением четырех пациентов из I гр. и одного из II. Из I гр. 46,9% обследованных принимали ≥ 3 антигипертензивных препаратов (АГП). Во II гр. этот показатель составил 41,7%, а в III гр. — 61%. Не получали АГТ 12,5% пациентов из I гр. и 4,2% из II гр. 4 АГП принимали одинаковое количество обследованных из первых двух гр. — 9,4% и 8,3%, соответственно, и значительно большее количество обследованных из III гр. пациентов — 22%, однако статистически эти различия незначимы. Полученные данные согласуются с данными литературы, свидетельствующими о том, что $> 40\%$ взрослого населения в России страдают АГ, однако лечение и особенно адекватный контроль АД остаются явно недостаточными [17].

В таблице 1 представлены данные по уровню систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД во всех 3 гр. пациентов. Анализ с помощью множественного критерия Тьюки для неравных групп показал, что в гр. с более выраженным поражением КА (гр. III) уровень САД был достоверно ниже по сравнению с гр. I и II ($p=0,009$). Это может быть обусловлено приемом большего количества АГП, а также, возможно, лучшей приверженностью пациентов лечению, учитывая тяжесть поражения коронарного русла.

Значение ЧСС колебалось от 47 до 100 уд/мин, при средних значениях $69,6 \pm 10,1$, $72,9 \pm 11,1$, $68,0 \pm 8,6$ уд/мин в 3 гр., соответственно.

Таблица 1

Уровень АД, ЧСС и ИМТ (Mean±SD)

Показатель	Гр. I (0–20%)	Гр. II (21–70%)	Гр. III (≥71%)
САД, мм рт.ст.	133,7±15,7**	135,8±21,7**	121,3±13,9
ДАД, мм рт.ст.	80,0±9,8	82,9±11,6	78,1±8,5
ЧСС, уд./мин	69,6±10,1	72,9±11,1	68,0±8,6
ИМТ, кг/м ²	29,4±5,5	29,1±5,6	29,4±4,2

Примечание: множественные сравнения средних проводились с помощью критерия Тьюки для неравных гр. Статистически значимые различия средних в гр. (I, III) (p=0,009) и (II, III) (p=0,009), где p-значение не превышало 0,01, отмечены **.

Таблица 2

Уровень глюкозы и липидных параметров в сыворотке крови натощак (Mean±SD)

Параметры	Гр. I (0–20%)	Гр. II (21–70%)	Гр. III (≥71%)
Глюкоза, ммоль/л	5,5±0,6*	5,6±0,8*	6,4±2,0
ОХС, ммоль/л	5,3±1,2	5,0±1,0	4,7±1,0
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,7±0,2	0,8±0,3	0,9±0,4
ХС ЛНП, ммоль/л	3,4±1,1*	3,1±0,7*	2,8±0,9
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,2	1,1±0,2	1,0±0,3
ТГ, ммоль/л	1,6±0,5	1,7±0,7	1,9±0,8

Примечание: множественные сравнения средних проводили с помощью критерия Тьюки для неравных гр. Статистически значимые различия средних в гр. (I, III) (p=0,018) и (II, III) (p=0,038), где p-значение не превышало 0,05, отмечены *.

В этой же таблице приведены данные по средним значениями ИМТ. Пациенты с разной степенью поражения КА по этому показателю не различались. В то же время 75% пациентов имели ИМТ >25 кг/м², а ~25% имели Ож 1–2 ст. (ИМТ >30 кг/м²). По данным ВОЗ и отечественных исследователей ~50% населения России и других стран Европы имеет избыточную МТ (ИзМТ), а 30% страдают Ож [18]. У больных с Ож часто встречается сочетание нескольких ФР развития КБС и основными причинами инвалидности и смертности таких больных являются БСК — ИМ, МИ, сердечная недостаточность (СН). С ИзМТ или Ож связан повышенный риск высокого АД, КБС, МИ, СД [16,19].

В таблице 2 продемонстрированы статистически значимые различия по уровню ХС ЛНП в сыворотке крови между III гр. (с поражением КА ≥71%) и двумя другими. Высокий уровень ХС ЛНП отмечен во всех гр. Множественное сравнение выявило статистически значимое различие по уровню ХС ЛНП между I и III гр. (p=0,039).

В многочисленных эпидемиологических исследованиях доказана прямая связь между повышенным уровнем в плазме крови ОХС, ХС ЛНП и риском развития атеросклероза и КБС. Неблагоприятным фактором, способствующим возникновению и прогрессированию КБС, считается сочетание гипертриглицеридемии (ГТГ) с низким уровнем ХС ЛВП [20]. Для объяснения полученных данных о том, что в гр. с наибольшей степенью поражения КА уровень ХС ЛНП был самым низким, проведен анализ гиполипидемической терапии, которую получали пациенты. Важно отметить, что все пациенты, которым была проведена КАГ, относятся к категории очень

высокого риска, соответственно, целевой уровень ХС ЛНП для них составляет 1,8 ммоль/л. Анализ полученных данных показал, что целевые значения этого показателя имели только 4,2% пациентов из II гр. и 7,7% пациентов из III, несмотря на то, что во всех 3 гр. обследованных 81,8%, 95,8% и 97,6% пациентов, соответственно, принимали статины.

Средний уровень глюкозы в плазме крови у пациентов III гр. был наиболее высоким по сравнению с двумя другими гр. (таблица 2). В гр. с максимальным поражением КА выявлено 26,8% лиц с СД, в то время как среди пациентов первых 2 гр. случаи СД, который является независимым ФР БСК, составили 6,1% и 16,7%, соответственно, однако достоверность различий была лишь на уровне тенденции (p=0,064). Существуют исследования, демонстрирующие, что ФР развития КБС является не только клинически выраженный СД, но и бессимптомные, скрытые нарушения углеводного обмена [21].

Нарушение мозгового кровообращения (НМК) в анамнезе обнаружено в одинаковом проценте случаев в гр. с поражением КА 21–70% и ≥71% — 12,5% и 9,8%, соответственно, (p=0,135), а в I гр. случаев НМК не зарегистрировано.

ПДФН — достаточно доступные и относительно недорогие неинвазивные методы, применяемые для оценки характера болевого синдрома в груди и выявления признаков ишемии миокарда. Чувствительность ПДФН неодинакова у больных с различной тяжестью КБС. Установлено, что при поражении только одной КА результаты ПДФН часто (40–50%) бывают отрицательными. У больных с поражением ≥2 основных КА наблюдают

более тесную корреляцию между данными ПДФН и результатами КАГ, степень совпадения в этих случаях достигает $\geq 90\%$ [22]. Среди пациентов настоящего исследования положительные результаты ПДФН регистрировались в 92% случаев в III гр., тогда как среди лиц I гр. количество положительных проб составило 33,3%, а во II гр. положительные результаты проб встречались в 46,7%. При анализе полученных данных с помощью критерия χ^2 Пирсона выявлена достоверная связь между наличием постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) и степенью поражения КА ($p < 0,0001$). Среди пациентов III гр. 48,8% перенесли ИМ.

Помимо анализа связи между наличием и выраженностью коронарного атеросклероза и традиционными ФР БСК в работе проведено сравнение результатов клинко-инструментального обследования пациентов, различающихся по степени стенозирования КА, в предположении, что выявление атеросклеротического поражения одного из сосудистых бассейнов является указанием на необходимость поиска атеросклероза другой локализации.

Взаимозависимости величины ТКИМ и выраженности стеноза КА при ДС СА не выявлено, однако было показано, что абсолютные значения ТКИМ колебались в пределах от 0,6 до 1,3 мм в I гр., от 0,8 до 1,6 во II и III гр., 75% пациентов во всех гр. имели значения ТКИМ $> 0,9$ мм, а 25% обследованных $> 1,2$ мм. В качестве нормы, предложенной экспертами Европейских научных обществ, выбраны значения ТКИМ $< 0,9$ мм [23]. В последние десятилетия, такой показатель как ТКИМ СА широко используется в качестве маркера коронарного атеросклероза. В ряде многоцентровых исследований выявлена корреляция между увеличением ТКИМ общей СА (ОСА), внутренней СА (ВСА), $> 0,9$ мм с одной стороны, и возникновением коронарного атеросклероза и частотой сердечно-сосудистых событий (ССС), с другой [7,24,25]. Было показано, что исследование ТКИМ, как маркера субклинического атеросклероза, ассоциировано с установленными ФР БСК и с наиболее распространенными осложнениями. Утолщение КИМ является важным прогностическим маркером, о чем свидетельствуют данные Cardiovascular Health Study [25].

По данным ДС СА средняя степень стеноза ОСА в гр. составила $7,9 \pm 12,1\%$, $8,1 \pm 12,7\%$, $16,9 \pm 15,7\%$, соответственно — критерий Краскала-Уоллиса, что свидетельствовало о тенденции к большей выраженности поражения ОСА в III гр. ($p = 0,053$). ~25% обследованных в I и II гр. имели поражение ОСА $> 25\%$, максимальная степень стеноза ОСА в этих гр. составила 30%. В III гр. с наибольшим поражением КА максимальная степень стеноза — 55%, а 25% обследованных имеют степень поражения ОСА $> 30\%$. Средняя степень

стеноза ВСА среди пациентов составила $19,7 \pm 21,5\%$, $28,1 \pm 21,1\%$ и $31,9 \pm 19,2\%$, соответственно, однако статистически значимого различия по критерию Краскала-Уоллиса не выявлено. В I гр. у 25% пациентов поражение ВСА отсутствовало. Максимальная степень стеноза ВСА превышала таковую при исследовании ОСА и составила 60,0% в I гр. и 65% во II и III гр. Поражение ВСА $> 40\%$ выявлено у 25% пациентов вне зависимости от степени поражения КА.

Оценка наличия или отсутствия АБ в СА в комбинации с измерением ТКИМ позволяет точнее диагностировать субклинический атеросклероз. В многочисленных исследованиях показано увеличение ТКИМ с возрастом. Большой интерес вызывают исследования, в которых приводится более подробная, по квартилям, градация нормальных величин ТКИМ. При анализе результатов 8 исследований с участием 37 197 пациентов, было доказано, что различие в ТКИМ в 0,1 мм ассоциируется с увеличением риска развития ИМ с 10% до 15%, риска развития МИ с 13% до 18% [26]. Увеличение ТКИМ $> 1,3$ мм или локальное утолщение на 0,5 мм или на 50% относительно соседних участков в области бифуркации или ВСА расценивается как признак ее атеросклеротического поражения [17].

С помощью доплерографии на сосудах лодыжки и плеча или измерения на них АД можно рассчитать ЛПИ. Снижение его величины $< 0,9$ свидетельствует об облитерирующем поражении артерий нижних конечностей и может расцениваться как косвенный признак выраженного периферического атеросклероза. ЛПИ $> 1,3$ указывает на кальцинированность артерий нижних конечностей [14]. В настоящем исследовании при оценке ЛПИ в среднем по гр. статистически значимых различий выявлено не было, и значения составили $1,1 \pm 0,1$ в I гр., $1,1 \pm 0,2$ во II, и $1,1 \pm 0,1$ в III гр., соответственно.

Заключение

Одни ФР БСК в большей степени ассоциируются с наличием коронарного атеросклероза, а другие — с его выраженностью. Выявлена статистически достоверная прямая связь между наличием атеросклероза КА с курением, ИзМТ и наличием СД. В то же время степень поражения КА достоверно связана с гипергликемией и положительными результатами ПДФН. Наименьшее значение ХС ЛНП в гр. пациентов с максимальным поражением КА можно объяснить большей долей в этой гр. лиц, принимавших статины и достигших целевого уровня ХС ЛНП.

Гр пациентов с разной степенью атеросклеротического поражения КА не различались между собой по таким диагностическим, неинвазивно определяемым показателям атеросклероза других локализаций, как ЛПИ и ТКИМ. ТКИМ практически у всех пациентов увеличена вне зависимости

от степени поражения КА. Однако наибольшая степень стеноза ОСА и ВСА характерна для пациентов с наибольшей степенью выраженности коронарного атеросклероза.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости более

глубокого анализа с привлечением дополнительных, в т.ч. биохимических данных, с целью выявления показателей, в наибольшей степени детерминирующих степень атеросклеротического поражения КА и позволяющих более точно прогнозировать риск развития осложнений КБС у каждого пациента.

Литература

- Oganov RG, Maslennikova GY. Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of cardiovascular diseases. Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; 11 (1): 5–10. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11 (1): 5–10).
- Bokeria LA, Alekjan BG, Buziashvili UI, et al. Endovascular methods in the treatment of patients with multifocal atherosclerosis. Ann Surg 2002; 1: 11–7. Russian (Бокерия Л.А., Алякян Б.Г., Бузиашвили Ю.И. и др. Эндоваскулярные методы в лечении больных мультифокальным атеросклерозом. Анн хир 2002; 1: 11–7).
- Gurevich VS. Modern concepts of the pathogenesis of atherosclerosis. Cardiovascular diseases. Moscow 2006; 4: 4–8. Russian (Гуревич В.С. Современные представления о патогенезе атеросклероза. Болезни сердца и сосудов. М. 2006; 4: 4–8).
- Shalnova SA, Deev AD. Characteristic of high-risk patients. Results of epidemiological scientific and educational programs OSCAR. Cardiovascular Therapy and Prevention 2006; 5 (5): 59–61. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы OSCAR. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5 (5): 59–61).
- Kuznecov AN. Multifocal atherosclerosis. Modern treatment guidelines of multifocal atherosclerosis. Journal of the Pirogov's National Medical and Surgical Center 2008; 3 (2): 78–83. Russian (Кузнецов А.Н. Мультифокальный атеросклероз. Современные принципы лечения мультифокального атеросклероза. Вестник Национального медико-хирургич. центра имени Н.И. Пирогова 2008; 3 (2): 78–83).
- Tarantini G, Napodano M, Gasparetto N, et al. Impact of multivessel coronary artery disease on early ischemic injury, late clinical outcome, and remodeling in patients with acute myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty. Coron Artery Dis 2010; 21 (2): 78–86.
- Merculov EV, Mironov VM, Samko AN. Coronary angiography, ventriculography. bypass angiography in graphics and diagrams. M.: Media Medika 2011; 100p. Russian (Меркулов Е.В., Миронов В.М., Самко А.Н. Коронароангиография, вентрикулография, шунтография в иллюстрациях и схемах. М.: Медиа Медика 2011; 100 с).
- National guidelines for the diagnosis and treatment of stable angina. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 7 (6): Suppl 4. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6): Приложение 4).
- Stein JL, Korcarz CE. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. J Am Soc Echocardiography 2008; 21: 93–111.
- Oganov RG, Martsevich SU, Koltunov IE, et al. Information content of the test with exercise stress to evaluate the prognosis for example twenty observations of patients with coronary heart disease (lecture). Ther Arch 2005; 1: 12–5. Russian (Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю., Колтунов И.Е. и др. Информативность пробы с дозированной физической нагрузкой для оценки прогноза на примере двадцатилетнего наблюдения больного ишемической болезнью сердца (лекция). Тер архив 2005; 1: 12–5).
- Aronov DM, Lupanov VP. The functional tests in cardiology. 3d ed. Moscow: MEDpress-inform 2007; 328p. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Третье издание. Москва. "МЕДпресс-информ" 2007; 328 с).
- Edwards R. The problem of tobacco smoking. BMJ 2004; 328: 217–9.
- Prescott E, Hippe M, Schnohr P, et al. Smoking and risk in the European Union: comparing education and income. Prev Med 2005; 40: 756–64.
- National clinical guidelines of cardiovascular prevention. Moscow 2011: 33–37. Russian (Национальные клинические рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. М 2011; 33–7).
- Gaisnok OV, Deev AD, Mazaev VP, et al. The role of the known risk factors as predictors of detection atherosclerotic lesion of coronary and carotid arteries. Preventive medicine 2012; 15 (2): 30. Russian (Гайсенко О.В., Деев А.Д., Мазеев В.П. и др. О роли известных факторов риска как предикторов выявления атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий. Профилактическая медицина 2012; 15 (2): 30).
- Oganov RG. Risk factors of cardiovascular disease. Cardiology, a guide for physicians (edited Oganov R.G., Fomina I.G.), Moscow 2004: 23–53. Russian (Оганов Р.Г. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (п/ред. Оганова Р.Г., Фоминой И.Г.) Кардиология. Руководство для врачей. М. 2004; 23–53).
- Diagnosis and treatment of hypertension. Russian guidelines (4th ed.). Systemic hypertension 2010; 3: 5–26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3: 5–26).
- Health of Russia. Atlas. Edited by Bokeria L.A. Moscow, 2009. Russian (Здоровье России. Атлас. Под ред. Академика РАМН Бокерия Л.А. М 2009).
- Stern M, Fatehi P, Williams K, et al. Predicting future cardiovascular disease. Diabetes Care 2002; 25: 1851–6.
- Diagnostics and correction of a lipid exchange with the purpose of prevention and atherosclerosis treatment. Russian guidelines (5th ed.). M. 2012. Committee of experts. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). М 2012. Комитет экспертов).
- Mamedov MN, Poddubskaya EA. Diagnostics and treatment of early violations of a carbohydrate exchange in all-therapeutic practice (methodical recommendations). M 2011. Russian (Мамедов М.Н., Поддубская Е.А. Диагностика и лечение ранних нарушений углеводного обмена в общетерапевтической практике (методические рекомендации). М 2011).
- ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing).
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007; 28: 1462–536.
- Lelyuk VG, Lelyuk SE. Ultrasonic angiography. M.: 2003: 324p. Russian (Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиография. М 2003; 324 с.).
- Gaisnok OV, Martsevich SU. Intima-media thickness — a predictor of coronary heart disease detection and independent risk factor for cardiovascular events. The Clinician 2011; 4: 5–9. Russian (Гайсенко О.В., Марцевич С.Ю. Толщина интима-медиа — предиктор выявления ишемической болезни сердца и независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых событий. Клиницист 2011; 4: 5–9).
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation 2007; 115 (4): 459–67.

Эффективность и безопасность различных способов анти тромботической терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в зависимости от возраста

Шевелёв В. И.¹, Канорский С. Г.²

¹МУЗ Городская больница № 2 «Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение»; ²ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России». Краснодар, Россия

Цель. Сравнить эффективность и безопасность варфарина, дабигатрана и клопидогрела при профилактике тромбоэмболий (ТЭ) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) в зависимости от возраста исследуемого контингента.

Материал и методы. Обследованы 189 пациентов (110 мужчин и 79 женщин) в возрасте 65–80 лет с неклапанной ФП, которых разделили на две группы (гр). I гр (n=126) состояла из больных в возрасте 65–74 лет, которым в 43 случаях назначали варфарин в дозе, обеспечивавшей Международное нормализованное отношение (МНО) в пределах от 2,0 до 3,0, 41 пациенту — дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сут., и 42 — клопидогрел по 75 мг/сут. II гр (n=63) составили больные в возрасте 75–80 лет. Из них 22 человека получали варфарин, 20 — дабигатран, 21 — клопидогрел в таких же дозах, как пациенты I гр.

Результаты. Применение в течение 6 мес. у больных младшей возрастной гр дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сут или варфарина ассоциировалось со сходной частотой ишемического инсульта,

но реже вызывало тяжелые кровотечения — 4,8% vs 27,9% (p<0,05). Лечение клопидогрелом предупреждало инсульт не менее успешно, чем варфарин или дабигатран и оказалось достаточно безопасным. В старшей возрастной гр достоверных различий в частоте ТЭ и геморрагических осложнений при лечении дабигатраном или варфарином не отмечалось.

Заключение. При выборе анти тромботической терапии у больных в возрасте 65–74 лет с неклапанной ФП дабигатран и клопидогрел могут рассматриваться в качестве приемлемой альтернативы варфарину.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, анти тромботическая терапия, пожилой возраст.

Поступила 17/06–2011

Принята к публикации 31/01–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (1): 46–53

Age and effectiveness and safety of various antithrombotic therapy variants in patients with nonvalvular atrial fibrillation

Shevelev V. I.¹, Kanorskyi S. G.²

¹Krasnodar City Hospital No. 2; ²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Aim. To compare effectiveness and safety of warfarin, dabigatran, and clopidogrel therapy as thromboembolism (TE) prevention strategy across the age groups in patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The study included 189 patients (110 men and 79 women), aged 65–80 years, with nonvalvular AF. All participants were divided into two groups: Group I (n=126) included patients aged 65–74 years. They were administered warfarin (n=43), in the dose providing the INR levels of 2,0–3,0; dabigatran (n=41) in the dose of 110 mg twice a day; and clopidogrel (n=42) in the dose of 75 mg/d. Group II (n=63) included patients aged 75–80 years. They were administered warfarin (n=22), dabigatran (n=20), and clopidogrel (n=21) in identical doses.

Results. In the younger age group, the 6-month treatment with dabigatran (110 mg twice a day), compared to the warfarin treatment,

was associated with a similar incidence of ischemic stroke, but a lower risk of major bleeding (4,8% vs. 27,9%; p<0,05). The treatment with clopidogrel prevented stroke as effectively as the therapy with warfarin or dabigatran, and was reasonably safe. In the older age group, there was no significant difference in the incidence of TE and hemorrhagic complications between dabigatran and warfarin groups.

Conclusion. While selecting the antithrombotic therapy strategy in 65–74-year-old patients with nonvalvular AF, dabigatran and clopidogrel could be regarded as an acceptable alternative to warfarin.

Key words: atrial fibrillation, ischemic stroke, antithrombotic therapy, elderly age.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (1): 46–53

Инсульт (МИ) является одной из лидирующих причин заболеваемости и смертности в мире [1]. Кардиоэмболические МИ у лиц пожилого и старческого возрастов с фибрилляцией предсердий (ФП) встречаются в 1 из 4 случаев ишемического нарушения мозгового кровообращения (НМК). В клинических исследованиях варфарин продемонстрировал

высокую эффективность в профилактике МИ у больных с ФП. При его применении относительный риск развития ишемического МИ и смерти снижался на 67% и 25%, соответственно, в то время как анти тромботическая терапия аспиринотом снижает риск развития ишемического МИ на 22% [2]. В рекомендациях Европейского общества

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (861) 222–98–62

E-mail: vadimecho@mail.ru

[Шевелёв В. И.^{1*} — заведующий отделением ультразвуковой диагностики краевого диагностического центра, Канорский С. Г.² — профессор кафедры госпитальной терапии].

кардиологов (ЕОК) по лечению пациентов с ФП предлагается использовать варфарин для профилактики МИ у лиц >75 лет [3]. Однако в реальной практике применение варфарина у лиц пожилого и старческого возрастов ограничивается обоснованными опасениями возможных геморрагических осложнений. С другой стороны, лечение антикоагулянтами непрямого действия *per os* требует постоянного мониторинга, к тому же у многих пациентов не приводит к оптимальному уровню гипокоагуляции. Поэтому продолжается поиск препарата, способного эффективно и безопасно заменить варфарин при необходимости проведения длительной антикоагулянтной терапии. Одной из таких альтернатив может стать антикоагулянт *per os* — прямой ингибитор тромбина, дабигатран [3].

Как правило, при невозможности лечения больного с ФП варфарином назначают аспирин. Между тем имеются основания предполагать, что клопидогрел может оказаться более эффективным [4]. Длительное применение комбинации аспирина с клопидогрелом, по сравнению с монотерапией аспирином, снижает частоту инсульта на 28%, но повышает риск большого кровотечения на 57%, что заставляет сомневаться в адекватности двойной антитромбоцитарной терапии у пожилых больных с ФП [5].

Цель исследования — сравнение эффективности и безопасности варфарина, дабигатрана и клопидогрела при профилактике тромбоэмболий (ТЭ) у пациентов с неклапанной ФП в зависимости от возраста исследуемого контингента.

Материал и методы

Обследованы 189 пациентов (110 мужчин и 79 женщин) в возрасте 65–80 лет с неклапанной ФП, которых разделили на 2 группы (гр.). I гр. (n=126) состояла из больных в возрасте 65–74 лет, которым после рандомизации «методом конвертов» в 43 случаях назначали варфарин в дозе, обеспечивавшей Международное нормализованное отношение (МНО) в пределах от 2,0 до 3,0; 41 пациенту — дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сут., и 42 — клопидогрел по 75 мг/сут. II гр. (n=63) составили больные в возрасте 75–80 лет. Из них 22 человека получали варфарин, 20 — дабигатран, 21 — клопидогрел в таких же дозах как пациенты I гр.

Критериями включения в исследование служили ФП, доказанная электрокардиографически (ЭКГ), и, минимум, один из факторов высокого риска эмболических осложнений: возраст ≥ 75 лет; артериальная гипертензия (АГ), требующая медикаментозного лечения; МИ или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе; перенесенная периферическая эмболия; сердечная недостаточность (СН) $\geq$ II функционального класса (ФК) NYHA; возраст 65–74 лет в сочетании с сахарным диабетом (СД) или установленной ишемической болезнью сердца (ИБС). Исключались пациенты с противопоказаниями к назначению изучаемых препаратов; перенесшие геморрагический МИ; с клиренсом креатинина (ККр) <30 мл/мин; с выраженной тромбоцитопенией

(<50 $\times 10^9$ /л); с активным поражением печени или уровнем трансаминаз в ≥ 2 раз превышавшим верхнюю границу нормы (ВГН); имеющие протезированные клапаны сердца, либо митральный стеноз; лица с эндоскопически подтвержденной язвенной болезнью за последний год, варикозно расширенными венами пищевода; перенесшие хирургическую операцию за последние 3 мес.

В течение 6 мес. контролируемой терапии регистрировали случаи тромбоэмболических (ТЭ) (ишемический МИ или ТИА) и геморрагических осложнений (малое кровотечение, большое кровотечение, потребовавшее переливания >2 доз эритроцитов или цельной крови, применения вазопрессоров или хирургического вмешательства, а также приведшее к внутриглазному кровоизлиянию, подтвержденному при консультации офтальмолога или к внутричерепной геморрагии, перикардiallyному кровотечению или гемартрозу, не связанному с травмой, верифицированными данными компьютерной томографии — КТ). К тяжелым также относили желудочно-кишечные кровотечения, подтвержденные при проведении фиброгастродуоденоскопии. Остальные геморрагии считались малыми. Все случаи МИ рассматривались неврологами.

Риск МИ рассчитывали по схеме CHADS₂: хроническая СН (XCH) — 1 балл; АГ — 1 балл; возраст ≥ 75 лет — 1 балл; СД — 1 балл; МИ или ТИА в анамнезе — 2 балла. Оценка показателей функции печени проводилась один раз в мес. Оптимальная терапия варфарином предполагала достижение целевого МНО 2,5 с допустимыми пределами от 2,0 до 3,0.

На проведение работы получено разрешение локального этического комитета. От всех пациентов было получено письменное информированное согласие после ознакомления с протоколом исследования. В обработку включались только результаты лечения больных, полностью выполнивших протокол исследования.

Статистический анализ полученных данных проводили на персональном компьютере методами вариационной статистики с использованием программы SPSS 12.0. Нормальность распределения значений показателей установлена в результате ее проверки с применением теста Колмогорова-Смирнова. Это позволило проводить статистическую обработку мате-

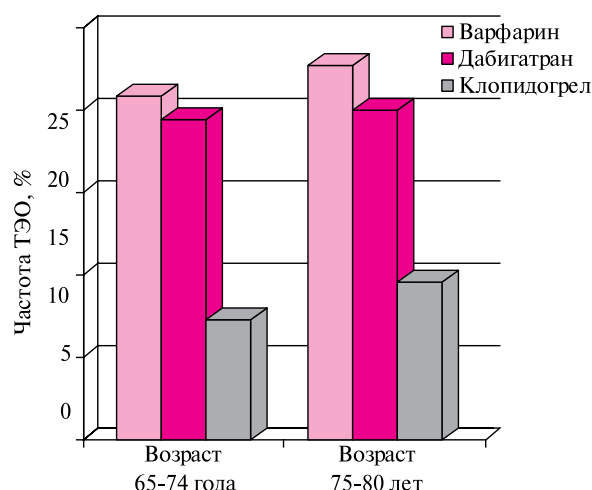


Рис. 1 Частота ТЭО у пациентов обеих возрастных гр. при лечении варфарином, дабигатраном или клопидогрелом.

Таблица 1

Исходная характеристика обследованных больных в возрасте 65–74 лет

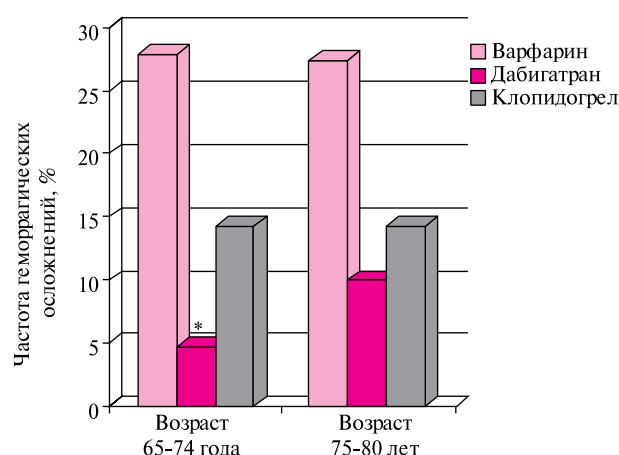
Показатель	Варфарин (n=43)	Дабигатран (n=41)	Клопидогрел (n=42)
Возраст, годы	68,3±6,6	67,1±6,8 [^]	69,4±6,6 [^]
Пол, муж./жен.	25/18	23/16 [^]	26/17 [^]
Форма ФП:			
постоянная	58%	56% [^]	57% [^]
персистирующая	30%	31% [^]	32% [^]
пароксизмальная	12%	13% [^]	11% [^]
АГ	76%	78% [^]	77% [^]
ИБС	35%	34% [^]	33% [^]
Баллы CHADS ₂ :			
0 или 1	2,1±1,2	2,2±1,1 [^]	2,1±1,1 [^]
2	32,4%	32,6% [^]	31,8% [^]
3–6	34,9%	34,7% [^]	35,4% [^]
СД 2 типа	32,7%	32,7% [^]	32,8% [^]
ХСН:			
II ФК по NYHA	21%	18% [^]	19% [^]
III ФК по NYHA	72%	70% [^]	71% [^]
Фоновая терапия:			
ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II	32%	29% [^]	30% [^]
диуретики	90%	86% [^]	87% [^]
антагонисты кальция	19%	18% [^]	19% [^]
β-адреноблокаторы	24%	22% [^]	23% [^]
статины	81%	72% [^]	76% [^]
	19%	18% [^]	19% [^]

Примечание: АПФ — ангиотензин-превращающий фермент; ФК — функциональный класс; NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца; CHADS₂ — шкала стратификации риска инсульта; [^] — $p > 0,05$ при сравнении с показателем в гр. варфарина.

риала с помощью параметрических методов. Все данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий показателей по количественным признакам определяли с использованием t-критерия Стьюдента, по качественным признакам — по тесту χ^2 , признавая их статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблицах 1 и 2. Пациенты обеих возрастных гр., получавшие различные вари-



Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с показателем в гр. варфарина.

Рис. 2 Частота геморрагических осложнений у пациентов обеих возрастных гр. при лечении варфарином, дабигатраном или клопидогрелом.

анты анти тромботической терапии, оказались сопоставимыми по ряду демографических и клинических признаков.

Частота ТЭ осложнений (ТЭО) среди пациентов, получавших различные антикоагулянтные препараты, существенно не различалась ($p > 0,05$) (таблицы 3 и 4). Прямой ингибитор тромбина дабигатран в дозировке 110 мг 2 раза в сут. оказался не менее эффективным, чем непрямой антикоагулянт варфарин, в предупреждении ишемического НМК у пациентов обеих возрастных гр. Применение клопидогрела ассоциировалось с тенденцией к снижению частоты МИ ($p = 0,259$) и общего количества ТЭО ($p = 0,288$) у больных «молодой» гр., а также у лиц в возрасте 75–80 лет ($p = 0,297$) и ($p = 0,296$), соответственно, по сравнению с терапией варфарином (рисунок 1).

Обращает на себя внимание более высокая суммарная частота жизнеугрожающих геморрагий, внутричерепных кровоизлияний, больших и малых кровотечений в возрастной гр. < 75 лет при терапии варфарином по сравнению с лечением дабигатраном — 27,9% vs 4,8% случаев ($p < 0,05$) и клопидогрелом — 14,3% случаев ($p = 0,326$) (таблица 5). В старшей возрастной гр. общее количество кровотечений при приеме варфарина оказалось сопоставимым по сравнению с лечением дабигатраном — 27,3% vs 10,0% ($p = 0,428$) и клопидогрелом — 14,3% случаев ($p = 0,631$) (рисунок 2). Следует отметить, что, несмотря на увеличение общего количества кровотечений у лиц ≥ 75 лет, при лечении их дабигатраном, отмечалась

Таблица 2

Исходная характеристика обследованных больных в возрасте 75–80 лет

Показатель	Варфарин (n=22)	Дабигатран (n=20)	Клопидогрел (n=21)
Возраст, годы	74,3±6,7	75,2±6,6 [^]	76,4±6,6 [^]
Пол, муж./жен.	13/10	12/9 [^]	11/9 [^]
Форма ФП:			
постоянная	59%	57% [^]	58% [^]
персистирующая	30%	31% [^]	30% [^]
пароксизмальная	11%	12% [^]	12% [^]
АГ	76%	79% [^]	78% [^]
ИБС	35%	33% [^]	34% [^]
Баллы CHADS ₂ :			
0 или 1	2,1±1,2	2,2±1,1 [^]	2,1±1,2 [^]
2	32,3%	33,7% [^]	32,7% [^]
3–6	34,9%	34,6% [^]	34,4% [^]
СД 2 типа	32,8%	31,7% [^]	32,9% [^]
ХСН:			
II ФК по NYHA	23%	18% [^]	19% [^]
III ФК по NYHA	74%	73% [^]	72% [^]
Фоновая терапия:			
ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II	32%	30% [^]	31% [^]
диуретики	90%	85% [^]	88% [^]
антагонисты кальция	18%	19% [^]	19% [^]
β-адреноблокаторы	24%	22% [^]	23% [^]
статины	82%	73% [^]	77% [^]
	21%	19% [^]	18% [^]

Примечание: АПФ — ангиотензин-превращающий фермент; ФК — функциональный класс; NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца; CHADS₂ — шкала стратификации риска инсульта; [^] — p>0,05 при сравнении с показателем в гр. варфарина.

Таблица 3

Частота ТЭО в гр. пациентов 65–74 лет, получавших варфарин, дабигатран или клопидогрел

Гр. обследованных	Варфарин (n=43)	Дабигатран (n=41)	Клопидогрел (n=42)
Ишемический МИ	5 (11,6%)	3 (7,3%)	1 (2,4%)
ТИА	3 (7,0%)	4 (9,8%)	2 (4,8%)
Периферическая эмболия	1 (2,3%)	1 (2,4%)	0
Всего ТЭ	9 (20,9%)	8 (19,5%)	3 (7,2%)

Таблица 4

Частота ТЭО в группе пациентов 75–80 лет, получавших варфарин, дабигатран или клопидогрел

Гр. обследованных	Варфарин (n=22)	Дабигатран (n=20)	Клопидогрел (n=21)
Ишемический МИ	3 (13,6%)	2 (10,0%)	1 (4,8%)
ТИА	2 (9,1%)	2 (10,0%)	1 (4,8%)
Периферическая эмболия	0	0	0
Всего ТЭ	5 (22,7%)	4 (20,0%)	2 (9,5%)

тенденция к снижению частоты жизнеугрожающих внутричерепных геморрагий, по сравнению с лечением варфарином (p=0,316) (таблица 6).

Обсуждение

Антитромботическая терапия считается доказанным способом профилактики МИ у пациентов с ФП неклапанной этиологии. Общепринято, что антикоагулянты эффективнее антитромбоцитарных препаратов предупреждают МИ у таких больных. Однако риск возможных кровотечений ограничивает

их применение, особенно у пациентов ≥75 лет [6]. Было выявлено увеличение количества геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной терапии у больных с ФП в возрасте ≥80 лет по сравнению с гр. в возрасте <80 лет (1,9 vs 0,9 случаев на 100 пациентов в год (p=0,004) [7]. При этом риск развития кровотечений у этих больных увеличивался в случае перенесенного ранее ишемического МИ. Подобные данные были получены в работе [8], в которой сравнивалось количество геморрагических осложнений при лечении варфарином у геронтологических больных

Таблица 5

Частота геморрагических осложнений и ПЭ терапии в гр. пациентов 65–74 лет, получавших варфарин, дабигатран или клопидогрел

Гр. обследованных	Варфарин (n=43)	Дабигатран (n=41)	Клопидогрел (n=42)
Большие кровотечения:			
внутричерепное	3 (7,0%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)
желудочно-кишечное	4 (9,3%)	1 (2,4%)	2 (4,8%)
перикардialное	1 (2,3%)	0	0
интраокулярное	1 (2,3%)	0	0
внутрисуставное	0	0	1 (2,4%)
Всего больших кровотечений	9 (20,9%)	2 (4,8%)	4 (9,5%)
Малые кровотечения:			
дерматологическое	1 (2,3%)	0	1 (2,4%)
носовое	2 (4,6%)	0	1 (2,4%)
Всего малых кровотечений	3 (7,0%)	0	2 (4,8%)
Всего кровотечений	12 (27,9%)	0*	6 (14,3%)
ПЭ терапии:			
диспепсия	2 (4,7%)	6 (14,6%)	2 (4,8%)
одышка	4 (9,3%)	5 (12,2%)	4 (9,5%)
головокружение	4 (9,3%)	4 (9,8%)	4 (9,5%)
общая слабость	3 (7,0%)	3 (7,3%)	3 (7,1%)
кашель	3 (7,0%)	3 (7,3%)	3 (7,1%)
боль в грудной клетке	2 (4,7%)	2 (4,9%)	2 (4,8%)
боль в спине	2 (4,7%)	2 (4,9%)	2 (4,8%)
нарушение функции печени (повышение уровня трансаминаз > 3 раз от нормы)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	0

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении с показателем в гр. варфарина.

с ФП в возрасте <80 лет и >80 лет. В этом исследовании тяжелые кровотечения чаще регистрировались во время первых 90 сут. антикоагулянтной терапии у лиц >80 лет, а также при значении МНО >4,0. В течение первого года наблюдения 26% участников старшей возрастной гр. прекращали прием варфарина вследствие ухудшения показателей гемостазиологического контроля. Количество массивных кровотечений и случаев прекращения приема антикоагулянта было больше в гр. пациентов с количеством баллов по шкале CHADS₂ ≥3 [8]. В то же время результаты Бирмингемского исследования BAFTA не только подтвердили преимущества варфарина над аспирином, но и продемонстрировали равнозначный риск развития тяжелых кровотечений даже у пациентов >85 лет [9].

В новых европейских [3] и фокусно обновленных американских [10] рекомендациях по лечению ФП, новых американских рекомендациях по первичной профилактике МИ [11] варфарин предлагается в качестве средства предупреждения МИ у пациентов старческого возраста с ФП при отсутствии противопоказаний и надлежащем контроле. Но из-за трудностей применения варфарин часто не назначается больным с ФП, а многие пациенты, принимающие этот препарат, не достигают адекватного уровня антикоагуляции. Вопрос об использовании других антитромботических средств, более эффективных, чем аспирин, и более безопасных или проще контролируемых, чем варфарин, остается открытым [12].

Новые антикоагулянты, действующие на различные звенья свертывающей системы крови, вероятно, смогли бы успешно заменить варфарин в данной клинической ситуации. У больных с ФП продолжительный профилактический прием первого антикоагулянта из группы прямых ингибиторов тромбина рег ос ксимелагатрана в дозе 36 мг 2 раза в сут. сопровождался меньшим риском кровотечений, чем терапия варфарином [13]. Но, несмотря на очевидные преимущества перед непрямым антикоагулянтом: фиксированная доза, отсутствие необходимости лабораторного контроля, слабое взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищей, независимость от генетического полиморфизма, проблема гепатотоксичности заставила прекратить его использование [14]. Ингибитор Ха фактора идрапаринукс повышал риск развития как внутричерепных, так и экстракраниальных кровоизлияний по сравнению с варфарином, особенно у геронтологических больных, что также привело к преждевременному прекращению его испытания [15]. При противопоказаниях к лечению варфарином назначение больным с ФП апиксабана, селективно ингибирующего Ха фактор, снижало по сравнению с монотерапией аспирином риск развития МИ или системной эмболии на 55% без значительного увеличения риска массивных кровотечений [16]. Сравнение апиксабана с варфарином у >18 тыс. больных с ФП в отношении влияния препаратов на риск МИ, системной эмболии, смерти и кровотечения проводилось

Таблица 6

Частота геморрагических осложнений и ПЭ терапии в гр. пациентов 75–80 лет, получавших варфарин, дабигатран или клопидогрел

Гр. обследованных	Варфарин (n=22)	Дабигатран (n=20)	Клопидогрел (n=21)
Большие кровотечения:			
внутричерепное	3 (13,6%)	0	0
желудочно-кишечное	2 (9,0%)	1 (5,0%)	1 (4,8%)
перикардальное	0	0	0
интраокулярное	0	0	0
внутрисуставное	0	1 (5,0%)	1 (4,8%)
Всего больших кровотечений	5 (22,6%)	2 (10,0%)	2 (9,6%)
Малые кровотечения:			
дерматологическое	1 (4,5%)	0	1 (4,8%)
носовое	0	0	0
Всего малых кровотечений	1 (4,5%)	0	1 (4,8%)
Всего кровотечений	6 (27,3%)	2 (10,0%)	3 (14,3%)
ПЭ терапии:			
диспепсия	1 (4,5%)	3 (15,0%)	1 (4,8%)
одышка	3 (13,6%)	3 (15,0%)	2 (9,5%)
головокружение	2 (9,1%)	2 (10,0%)	2 (9,5%)
общая слабость	1 (4,5%)	2 (10,0%)	1 (4,8%)
кашель	1 (4,5%)	1 (5,0%)	1 (4,8%)
боль в грудной клетке	1 (4,5%)	1 (5,0%)	1 (4,8%)
боль в спине	1 (4,5%)	1 (5,0%)	1 (4,8%)
нарушение функции печени (повышение уровня трансаминаз > 3 раз от нормы)	0	0	0

в исследовании ARISTOTLE (Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation), результаты которого будут опубликованы в 2011г [17]. К сожалению, апиксабан и другие препараты этого класса пока недоступны в клинической практике.

В настоящем исследовании при сравнении эффективности варфарина и прямого ингибитора тромбина дабигатрана в профилактике ТЭО у пациентов в возрасте 65–74 и 75–80 лет с неклапанной ФП наблюдалась сопоставимая частота МИ у больных обеих групп. Дабигатран, назначенный в дозе 110 мг 2 раза в сут., достоверно реже вызывал геморрагические осложнения у пациентов младшей возрастной группы. Этот вывод не противоречит результатам крупного рандомизированного исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy), в котором у больных с ФП дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сут. сопоставимо с варфарином снижал частоту МИ и системной эмболии, но реже вызывал массивные кровотечения. При этом дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сут., снижал частоту МИ и системной эмболии эффективнее варфарина, но также часто вызывал массивные кровотечения [18].

В исследовании [19] отмечалось снижение риска развития экстракраниальных и интракраниальных кровотечений при использовании обеих доз дабигатрана (110 мг и 150 мг дважды в сут.) у больных с ФП в возрасте <75 лет. При этом в возрастной категории ≥75 лет, риск развития внутричерепных кровоизлияний снижался, а частота экстракраниальных

геморрагий была одинаковой — 4,43% vs 4,37% (p=0,89), или даже возрастала — 5,10% vs 4,37% (p=0,07), при применении обеих доз дабигатрана по сравнению с лечением варфарином. В представленном исследовании в гр. пациентов в возрасте 75–80 лет частота геморрагических осложнений оказалась сопоставимой при лечении дабигатраном или варфарином, но отмечалась тенденция к снижению риска интракраниальных кровоизлияний при применении дабигатрана.

В новых американских рекомендациях по первичной профилактике МИ указывается на возможность применения аспирина у больных пожилого возраста с ФП и низким или умеренным риском развития ишемического НМК. Пациентам с высоким риском ТЭО, в случае противопоказаний к проведению антикоагулянтной терапии, рекомендуется двойная антитромбоцитарная терапия клопидогрелом и аспирином, являющаяся более предпочтительной по сравнению с монотерапией аспирином, хотя и сопровождающаяся повышенным риском тяжелых кровотечений [11]. Эти выводы основаны на результатах исследований ACTIVE W и A (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events), оценивавших эффективность профилактики ТЭ при ФП [5, 20]. Показано, что в популяции пациентов с ФП, имеющих высокий риск ТЭО, варфарин в дозе, поддерживающей МНО в диапазоне от 2,0 до 3,0, снижает риск МИ на 40% (p=0,001) по сравнению с двойной антитромбоцитарной терапией аспирином (75–100 мг/сут.) и клопидогрелом

(75 мг/сут.) [19]. Однако только при поддержании целевых значений МНО в >65% измерений можно ожидать превосходства варфарина перед анти-тромбоцитарной терапией в предупреждении МИ [21]. У больных с ФП пожилого и старческого возрастов проведение оптимальной антикоагуляции в реальной клинической практике может иметь затруднения в силу ряда причин, в т.ч. из-за снижения мобильности и мотивации.

Учитывая выраженность и распространенность атеросклеротических изменений у геронтологических больных [22], можно предположить, что у них значительно распространены артерио-артериальные эмболии. Вероятно этим объясняется тенденция к снижению частоты ТЭО при лечении клопидогрелом в сравнении с варфарином и дабигатраном в настоящем исследовании. При этом терапия клопидогрелом оказалась достаточно безопасной. Ранее было показано, что варфарин не превосходит в эффективности аспирин и приводит к большему числу кровотечений при вторичной профилактике после некардиоэмболических, церебральных, ишемических событий [23]. В этой связи с интересом ожидаются результаты исследования ARCH (Amiodarone Reduction in Coronary Heart disease), которое планируется завершить в 2013 г. В нем участвуют пациенты с крупными (≥ 4 мм) АБ в аорте, недавно перенесшие эмболические осложнения. Цель этой работы — подтвердить гипотезу о большей эффективности двойной анти-тромбоцитарной терапии (аспирин в дозе 75 мг/сут. и клопидогрел 75 мг/сут.) по сравнению с варфарином у такого контингента больных.

Литература

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747–57.
2. Hart RG, Pears LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–67.
3. Camm A, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–429.
4. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
5. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066–78.
6. Marinigh R, Lip GYH, Fiotti N, et al. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients implications for thromboprophylaxis. *JACC* 2010; 56: 827–37.
7. Poli D, Antonucci E, Grifoni E, et al. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *JACC* 2009; 54: 999–1002.
8. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 115: 2689–96.
9. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K. BAFTA Investigators. Midland Research Practices Network (MidRec). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study. BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493–503.
10. Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. ACCF/AHA/HRS. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2011; 57: 223–42.
11. Goldstein IB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 517–84.
12. Medi C, Hankey GJ, Freedman SB. Stroke risk and antithrombotic strategies in atrial fibrillation. *Stroke* 2010; 41: 2705–13.
13. Douketis JD, Arneklev K, Goldhaber SZ, et al. Comparison of bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with ximelagatran or warfarin. Assessment of incidence, case-fatality rate, time course and sites of bleeding, risk factors for bleeding. *Arch Intern Med* 2006; 166: 853–9.
14. Lee WM, Larrey D, Olsson R, et al. Hepatic findings in long-term clinical trials of ximelagatran. *Drug Safety* 2005; 28: 351–70.
15. The AMADEUS investigators. Comparison of idraparin with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371: 315–21.
16. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–17.

Таким образом, оптимальная профилактика МИ у пациентов пожилого и старческого возрастов, страдающих ФП, остается неопределенной. Поскольку из-за высокого риска ТЭО у такого контингента больных отказываться от антикоагулянтной терапии не представляется возможным, дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение путей снижения риска кровотечений в этой возрастной группе. Пока в практической работе недоступны селективные ингибиторы Ха фактора *per os* (апиксабан, ривароксабан и др.), варфарин остается антикоагулянтом выбора, но возможной альтернативой ему у геронтологических больных с неклапанной ФП сегодня могут служить дабигатран или даже клопидогрел.

Заключение

У больных с ФП пожилого и старческого возрастов применение дабигатрана, варфарина или клопидогрела сопровождается сходной частотой развития МИ и системной эмболии с тенденцией к снижению частоты ТЭО при назначении анти-тромбоцитарной терапии. Назначение дабигатрана у лиц в возрасте 65–74 лет с неклапанной ФП в дозе 110 мг 2 раза в сут. снижает риск геморрагических осложнений по сравнению с терапией варфарином. У пациентов в возрасте 75–80 лет с неклапанной ФП при лечении дабигатраном или варфарином отмечается одинаковый риск развития экстракраниальных геморрагических осложнений с тенденцией к снижению частоты внутричерепных кровоизлияний при назначении дабигатрана.

17. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. ARISTOTLE Investigators. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 2010; 159: 331–9.
18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
19. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–72.
20. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–12.
21. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. on behalf of the ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008; 118: 2029–37.
22. Shevel'ov VI, Kanorsky SG, Pomortsev AV. Transesophageal study of the thoracic aorta in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation. *Ultrasound and functional diagnostics* 2010, 1: 61–4. Russian (Шевелёв В.И., Канорский С.Г., Поморцев А.В. Чреспищеводное исследование грудного отдела аорты у пациентов пожилого возраста с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Ультразвук функц диагн* 2010; 1: 61–4).
23. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 115–24.

Аторвастатин в первичной профилактике у мужчин высокого риска

Осипова И. В.¹, Пырикова Н. В.^{1,2}, Антропова О. Н.¹, Зальцман А. Г.²,
Мирошниченко А. И.², Курбатова И. И.²

¹ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России,

²Негосударственное УЗ Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул ОАО «РЖД».
Барнаул, Россия

Цель. Оценить эффективность комплексной программы первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с использованием статинов у категории высокого коронарного риска в организованном коллективе.

Материал и методы. В исследовании участвовали мужчины 40–55 лет, машинисты и помощники машинистов. Мероприятия по первичной профилактике включали определение факторов риска (ФР) и оценку риска по шкале SCORE; составление плана индивидуальных профилактических мероприятий; групповую «Школу здоровья на рабочем месте» с выдачей «Дневника самоконтроля»; назначение Липтонорма в дозе 14,7±5,1 мг/сут. на 6 мес. для категории высокого сердечно-сосудистого риска (ССР).

Результаты. С 2010 г по 2011 г в комплексе первичной профилактики приняли участие 224 мужчины, выделена группа высокого риска по SCORE (14,3%), представлены результаты профилактических мероприятий, включая прием Липтонорма в течение 6 мес., у данной категории. Отказались от курения 29,4% мужчин, уменьшили курение на рабочем месте на 5,1 сигарету, употребление >2 доз алкоголя в сут, избыточная масса тела и абдоминальное ожирение на 12,5%, недостаточный отдых и сон <7 ч на 28,1%; увеличили:

физическую активность 50,0%, употребление овощей 34,4%; артериальное давление снизилось на 5 мм рт.ст. На фоне приема Липтонорма целевого холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) достигли 84,4%; уровень триглицеридов снизился на 0,2 ммоль/л, общего ХС на 1,3 ммоль/л, ХС ЛНП на 0,7 ммоль/л. В результате произошло снижение ССР на 1,7%; таким образом, исходно из 224 работников локомотивных бригад к категории высокого риска по шкале SCORE относились 14,3%, после профилактических мероприятий высокий коронарный риск имели 3,6%, т.е. 10,7% лиц перешли в категорию умеренного риска по SCORE.

Заключение. Комплекс профилактических мероприятий на рабочем месте с применением статинов позволяет модифицировать поведенческие ФР, достигать целевых показателей липидов крови, что в итоге приводит к снижению суммарного коронарного риска.

Ключевые слова: риск SCORE, статины, первичная профилактика, факторы риска.

Поступила 25/01–2013

Принята к публикации 31/01–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (1): 54–59

Atorvastatin in primary prevention among men with high coronary risk levels

Osipova I. V.¹, Pyrikova N. V.^{1,2}, Antropova O. N.¹, Zaltsman A. G.², Miroshnichenko A. I.², Kurbatova I. I.²

¹Altay State Medical University, ²Barnaul Station Clinical Hospital, Russian Railways. Barnaul, Russia

Aim. To assess the effectiveness of a complex programme of primary cardiovascular prevention, including statin therapy (Liptonorm), among men from an occupational sample who have high coronary risk levels.

Material and methods. The occupational sample included male train drivers and train driver assistants, aged 40–55 years. The primary prevention programme included the assessment of the risk factors (RFs) and SCORE risk levels; the development of an individual prevention plan; the Workplace Health School, with Self-Control Diary distribution; and the 6-month administration of Liptonorm (mean dose 14,7±5,1 mg/d) in the high-risk group.

Results. In 2010–2011, 224 men participated in the primary prevention programme. The high-risk group, as assessed by the SCORE scale, comprised 14,3%. The results of preventive measures, including the 6-month Liptonorm therapy, are presented for the high-risk group. In particular, 29,4% of the men stopped smoking. The daily number of cigarettes smoked at workplace decreased by 5,1. Consumption of >2 drinks per day, overweight, and abdominal obesity prevalence decreased by 12,5%. The prevalence of insufficient rest time and night sleep <7

hours decreased by 28,1%. Fifty per cent of men increased their physical activity levels, while 34,4% increased their consumption of vegetables. Mean levels of blood pressure reduced by 5 mm Hg. Liptonorm therapy was associated with the achievement of target levels of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (in 84,4%) and the reduction in the levels of triglycerides (by 0,2 mmol/l), total cholesterol (by 1,3 mmol/l), and LDL cholesterol (by 0,7 mmol/l). As a result, the levels of total cardiovascular risk decreased by 1,7%. Therefore, at baseline, out of 224 men, 14,3% had high SCORE levels; after the preventive intervention, this proportion was only 3,6%, as 10,7% moved into the category of moderate SCORE risk.

Conclusion. The workplace administration of the complex preventive programme, including statin administration, facilitates modification of behavioural RFs, achievement of target blood lipid levels, and total coronary risk reduction.

Key words: SCORE risk, statins, primary prevention, risk factors.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (1): 54–59

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (3852) 66–75–07

E-mail: i.v.osipova@gmail.com

[Осипова И. В. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом военно-полевой терапии, иммунологии и аллергологии, Пырикова Н. В. — к. м. н., врач-терапевт, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом военно-полевой терапии, иммунологии и аллергологии, Антропова О. Н. — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом военно-полевой терапии, иммунологии и аллергологии, Зальцман А. Г. — к. м. н., главный врач, Мирошниченко А. И. — врач-терапевт, Курбатова И. И. — зав. поликлиники № 1].

Актуальность первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) обусловлена тем, что у 62% мужчин инфаркт миокарда (ИМ) и внезапная смерть (ВС) являются первым проявлением заболевания [1,2]. В фундаментальном эпидемиологическом проекте INTERHEART дислипидемия (ДЛП) была признана наиболее важным предиктором развития острого ИМ, увеличивая этот шанс в 3,25 раза.

Несомненно, что для профилактики атеросклероза и нормализации уровня липидов пациенту должна проводиться коррекция поведенческих факторов риска (ФР), однако при ограничении потребления пищевого холестерина (ХС) до 300 мг в сут. удается снизить его уровень в крови лишь на 10–15% [3]. Поэтому в последнее время широко проводятся исследования, в которых изучается роль статинов для первичной профилактики ССЗ и доказано, что назначение статинов существенно снижает риск основных коронарных и цереброваскулярных событий [4,5].

Медицинские аспекты безопасности движения на железнодорожном транспорте тесно связаны с оценкой вероятности быстро развивающихся сердечно-сосудистых катастроф. Работники локомотивных бригад являются группой повышенного риска развития ССЗ, что обусловлено высокострессовой профессией, которая сочетает ряд вредных экзогенных факторов и приводит к более широкому распространению поведенческих ФР в данном коллективе [6, 7]. Мужской пол относится к немодифицируемым ФР, в связи с чем у данной категории профилактические мероприятия должны проводиться более активно. Установлено, что результаты применения статинов более благоприятны для мужчин в возрасте 30–69 лет [8]. В настоящее время многие зарубежные руководства, пособия и рекомендации свидетельствуют о том, что в первичной профилактике и с клинической, и с экономической точек зрения статины наиболее целесообразны у лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий (ССС) (уровень доказательности А, класс рекомендаций I) [9].

Цель исследования — оценить эффективность комплексной программы первичной профилактики ССЗ с использованием статинов — дженерика аторвастатина (Липтонорм®, ФАРМСТАНДАРТ ОАО, Россия) у категории высокого коронарного риска в организованном коллективе мужчин.

Материал и методы

Критерии включения: мужской пол; возраст 40–55 лет; профессия машинист и помощник машиниста; согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: симптоматическая артериальная гипертензия (АГ); 3 степень АГ; наличие ишемической болезни сердца (ИБС) и других ассоциированных клинических состояний (АКС); сахарный диабет (СД); нарушения ритма высоких градаций; хронические заболевания с функци-

ональной недостаточностью органов и систем; острые заболевания.

Мероприятия по первичной профилактике ССЗ среди работников локомотивных бригад станции Барнаул проводятся на постоянной основе с 2009г и включают:

- Выявление ФР и оценка суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation).
- Составление плана индивидуальных профилактических мероприятий в зависимости от категории ССР. Ведение разработанной «Карты здоровья» для эффективного мониторинга ФР и суммарного коронарного риска.
- Назначение статинов для категории высокого ССР: SCORE $\geq 5\%$ и холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) $> 2,5$ ммоль/л [1,10]. При первичном посещении осуществлялась выдача Липтонорма в дозе 10 мг/сут., после контроля липидограммы через 3 мес. — при необходимости повышение дозы до 20 мг/сут. Таким образом, средняя доза Липтонорма составила $14,7 \pm 5,1$ мг/сут., длительность приема 6 мес.
- Проведение групповой «Школы здоровья на рабочем месте».

Оценка ФР ССЗ выполнялась в соответствии с рекомендациями ВНОК по Кардиоваскулярной профилактике (Москва, 2011) [1]: расчет индекса массы тела (ИМТ); измерение окружности талии (ОТ) — абдоминальное ожирение (АО) определяли при ОТ > 94 см; курение — курящими считались лица, выкуривавшие ≥ 1 сигареты в сут., оценивалось курение, как на рабочем месте, так и в выходной день; употребление алкоголя — безопасно потребление ≤ 2 стандартных доз алкогольных напитков в сут. для мужчин; уровень физической активности (ФА): низкая ФА (НФА) — при ходьбе ежедневно < 3 км или занятиях умеренной физической нагрузкой (ФН) < 30 мин в день; оценка гемодинамических показателей: офисного артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС); ежедневное употребление овощей и фруктов (порции); сон считался достаточным, если он составлял 7–8 ч в сут. Исследование липидного обмена включало определение общего ХС (ОХС) и триглицеридов (ТГ) ферментативными методами с помощью реагентов фирмы «Human» (Германия) на биохимическом анализаторе «ЭПОЛЛ-20». Холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) определяли после осаждения ферментативным методом. Расчет ХС ЛНП проводили по стандартной формуле Friedwald W, et al. [1]. К липидным ФР развития атеросклероза относятся: гиперхолестеринемия (ГХС): ОХС > 5 ммоль/л; гипертриглицеридемия (ГТГ): ТГ в плазме крови $> 1,7$ ммоль/л; ХС ЛВП $< 1,0$ ммоль/л для мужчин; ХС ЛНП $> 3,0$ ммоль/л (для категории высокого ССР ХС ЛНП $> 2,5$ ммоль/л) [1,11].

Суммарный риск развития возможных фатальных ССС для каждого мужчины рассчитывался по Европейской шкале SCORE для стран с высоким риском с учетом пола, возраста, статуса курения, систолического АД (САД) и ОХС. Риск считается очень высоким, при $> 10\%$; высоким, если находится в пределах 5–9%; умеренным — при значении 1–4%; низким, если $< 1\%$ [1].

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 6,0 фирмы StatSoft Inc. (США). Различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Таблица 1

Характеристика гр в зависимости от суммарного коронарного риска

Признак	Высокий риск (n=32)		Средний риск (n=128)		Низкий риск (n=64)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Средний возраст (M±SD), лет	46,2±6,2* ¹⁻³		45,8±4,5* ²⁻³		42,7±2,3	
Профессия						
– машинисты	20	62,5*** ¹⁻³	70	54,7** ²⁻³	14	21,9
– помощники машинистов	12	37,5	58	45,3	50	78,1
Ранний анамнез ССЗ	9	28,1	40	31,3	15	23,4
Курение	17	53,1	60	46,9	28	43,8
АГ	26	81,3* ^{1-2*1-3}	30	23,4	13	20,3
САД (M±SD), мм рт.ст.	127,8±5,6* ^{1-2*1-3}		120,3±3,3		119,5±3,6	
ГХС	28	87,5* ^{1-2*1-3}	15	11,7	2	3,1
ОХС (M±SD), ммоль/л	6,2±1,6* ^{1-2*1-3}		5,1±0,6* ²⁻³		4,3±0,4	

Примечание: *p<0,001; **p<0,01; ***p<0,05 – достоверность различий показателей.

Таблица 2

Динамика ФР ССЗ у работников локомотивных бригад высокого ССР в комплексе программ профилактики в течение 6 мес.

Факторы риска	Гр. высокого риска SCORE (n=32)			
	До профилактических мероприятий		Через 6 мес	
	абс.	%	абс.	%
Курение	17	53,1	12	37,5
Курение на рабочем месте (M±SD), (сигарет в сут.)	18,4±7,4		13,0±5,6**	
Курение в выходной день (M±SD), (сигарет в сут.)	10,3±2,5		9,8±3,9	
Употребление алкоголя > 2 доз/сут.	9	28,1	5	15,6
Ежедневное употребление 2–4 порции овощей и фруктов	4	12,5	15	46,9***
НФА	25	78,1	9	28,1***
ИЗМТ и Ож (ИМТ≥25)	24	75,0	20	62,5
АО (ОТ>94 см)	19	59,4	15	46,9
САД (M±SD), мм рт.ст.	127,8±5,6		123,3±4,5*	
ДАД (M±SD), мм рт.ст.	82,3±7,1		77,5±7,4**	
ЧСС (M±SD), уд./мин	74,9±7,1		74,7±7,7	
Сон < 7 ч	16	50	7	21,9

Примечание: *p<0,001; **p<0,01; ***p<0,05 – достоверность различий показателей.

Результаты и обсуждение

За период 2010–2011 гг. в реализации комплекса первичной профилактики приняли участие 224 машиниста и помощника машинистов, выделена группа (гр.) высокого риска по шкале SCORE, куда вошли 14,3% (n=32), более половины работников локомотивных бригад (128 мужчин — 57,1%) имели умеренный, остальные 28,6% (n=64) — низкий ССР по шкале SCORE.

Средний возраст обследованных мужчин составил 45,3±4,5 лет. Среди 224 работников локомотивных бригад 46,4% были машинистами, 53,6% помощниками машинистов (таблица 1). Мужчины с высоким и средним ССР были старше, чем мужчины с низким риском на 3,5 и на 3,1 лет, соответственно, (p<0,001). Среди работников высокого и среднего ССР было больше машинистов на 40,6%

(p<0,05) и на 32,8% (p<0,01), соответственно, чем в гр. низкого риска. Ранний анамнез ССЗ и курение у работников локомотивных бригад встречались с одинаковой частотой вне зависимости от категории ССР. Обследованные с высоким ССР чаще имели АГ, чем лица со средним и низким риском в 3,5 (p<0,001) и 4 (p<0,001) раза, соответственно, при этом среднее САД в гр. высокого риска было выше, чем в гр. среднего риска на 7,5 мм рт.ст. (p<0,001) и чем в гр. низкого риска на 8,3 мм рт.ст. (p<0,001). ГХС чаще встречалась у лиц высокого ССР (87,5%), в то время как у лиц среднего риска повышенный ОХС отмечен в 11,7% (p<0,001) случаев, а у категории низкого ССР только у 3,1% (p<0,001). Уровень ОХС в гр. высокого риска превышал этот показатель в гр. среднего и низкого риска на 1,1 ммоль/л (p<0,001) и на 1,9 ммоль/л

Таблица 3

Динамика показателей липидного обмена на фоне приема
Липтонорма в течение 6 мес. у работников локомотивных бригад

Показатель	Гр. высокого риска по шкале SCORE (n=32)			
	До профилактических мероприятий		Через 6 мес.	
	абс.	%	абс.	%
ГТГ	22	68,8	3	9,4**
ГХС	28	87,5	4	12,5*
ХС ЛНП >2,5 ммоль/л	32	100,0	5	15,6*
ХС ЛВП <1,0 ммоль/л	10	31,3	8	25,0
ТГ (M±SD), ммоль/л	1,9±0,3		1,7±0,1*	
ОХС (M±SD), ммоль/л	6,2±1,6		4,9±0,9*	
ХС ЛНП (M±SD), ммоль/л	3,0±0,5		2,3±0,3*	
ХС ЛВП (M±SD), ммоль/л	1,0±0,3		1,1±0,2	

Примечание: *p<0,001; **p<0,01; ***p<0,05 — достоверность различий показателей.

(p<0,001), соответственно, в гр. среднего ССР ОХС был больше, чем в гр. низкого риска на 0,8 ммоль/л (p<0,001).

В гр. высокого ССР 26 (81,3%) обследованных имели АГ, 20 (76,9%) из них получали регулярную антигипертензивную терапию (АГТ): 60,0% ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), 40,0% бета-адреноблокаторы (β-АБ), у остальных 6 пациентов целевое АД достигнуто за счет немедикаментозных методов. В гр. среднего и низкого ССР постоянная АГТ требовалась у 53,3% (87,5% ИАПФ, 12,5% β-АБ) и у 30,1% мужчин (все получали ИАПФ), соответственно.

По данным зарубежных и отечественных исследований, в т.ч. выполненных у работников локомотивных бригад, можно проследить взаимосвязь уровня стресса на работе и социально-бытовых особенностей, а также широкой распространенности модифицируемых ФР [12, 13]. По результатам настоящего исследования в гр. мужчин высокого ССР курение встречалось у 53,1% лиц, употребление алкоголя >2 доз в сут. у 28,1%, гиподинамия у 78,1%, ежедневно употребляли достаточное

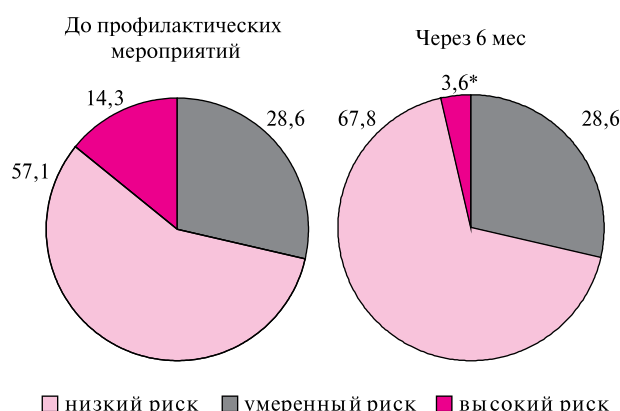
количество овощей и фруктов 12,5%, избыточную МТ (ИзМТ) имели 75,0% мужчин, АО — 59,4%, ранний анамнез ССЗ — 28,1% обследованных. Средний возраст работников локомотивных бригад составил 46,2±6,2 лет, преобладали машинисты — 62,5%, в то время как их помощников было практически вдвое меньше — 37,5%. Мужчины с высоким ССР в 81,3% случаев имели АГ, состояли на диспансерном учете, вели «Дневник самоконтроля», получали АГТ (монотерапию) и имели стабильные целевые показатели офисного АД.

В таблице 2 представлена динамика ФР у работников локомотивных бригад при реализации комплекса профилактических мероприятий в течение 6 мес. с применением Липтонорма.

После обучения работников навыкам здорового образа жизни отказались от курения 5 (29,4%) мужчин. Проведенные ранее исследования показали, что особенностью курительного поведения работников локомотивных бригад является курение преимущественно на рабочем месте, во время рейса, в то время как в выходной день мужчины выкуривают в среднем на 10,2±3,5 сигарет меньше [7, 12]. В настоящем исследовании машинисты и их помощники при первичном опросе выкуривали за смену в среднем 18,4±7,4 сигарет, тогда как через 6 мес. стали выкуривать 13,0±5,6, т.е. меньше на 5,1 сигарету (p<0,01), в выходной день мужчины курили с одинаковой частотой — 10,3±2,5 и 9,8±3,9 сигарет, соответственно.

После 6 мес. наблюдения 50,0% мужчин (p<0,05) увеличили ФА, преимущественно за счет ежедневной ходьбы пешком, 12,5% работников локомотивных бригад стали употреблять не более 2 стандартных доз алкогольных напитков в сут.

Проводимые мероприятия привели к положительным тенденциям относительно такого важного модифицируемого ФР, как достаточное употребление овощей и фруктов: через 6 мес. число мужчин употребляющих каждый день овощи и фрукты увеличилось на 34,4% (p<0,05).



Примечание: *p<0,001 — достоверность различий показателей.

Рис. 1 Динамика суммарного ССР по шкале SCORE на фоне профилактических мероприятий в течение 6 мес. у работников локомотивных бригад (%), n=224.

Модификация поведенческих ФР в гр. мужчин высокого ССР привела к тому, что спустя 6 мес. наблюдения ИзМТ и АО встречались реже на 12,5%, хотя различия не достигали статистической значимости. Предшествующие наблюдения и обзоры литературы показали, что ИзМТ и ожирение (Ож) являются наиболее трудно модифицируемым ФР, что обуславливает комплексный мультидисциплинарный подход и разработку специальных программ для коррекции данного состояния.

При оценке показателей гемодинамики через 6 мес. зафиксировано достоверное снижение офисного АД у работников локомотивных бригад в основном за счет немедикаментозных методов — уменьшения курения, употребления алкоголя, соли, устранения гиподинамии и увеличения потребления свежих овощей и фруктов: САД снизилось на 4,5 мм рт.ст. ($p < 0,001$), а диастолическое АД (ДАД) — на 4,8 мм рт.ст. ($p < 0,01$). Средняя ЧСС находилась на одном уровне, при первичном посещении она составила $74,9 \pm 7,1$ уд/мин, а через 6 мес. наблюдения — $74,7 \pm 7,7$ уд/мин.

Профессия работников подвижного состава связана с чередованием ночных и дневных рейсов, высокой напряженностью труда, что может приводить к расстройству сна. Было установлено, что недостаточный отдых и сон < 7 ч при первичном посещении встречались у 50,0%, после обучения работников навыкам здорового образа жизни данный фактор имел место у 21,9% лиц.

К настоящему времени накоплены убедительные доказательства, что повышенные содержания ОХС и ТГ являются серьезными ФР ИБС, и необходимость коррекции ФР в контексте уменьшения суммарного ССР отражена в зарубежных и отечественных рекомендациях [1, 10, 11]. В результате ранее проведенного 5-летнего, ретроспективного исследования у работников локомотивных бригад, достигших АКС, проанализирован вклад основных ФР в развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО). По итогам логит-регрессионного анализа предикторами развития ССО явились: курение ($OR\ 0,38$, $p = 0,04$), отягощенный сердечно-сосудистый анамнез ($OR\ 0,3$, $p = 0,008$), ГХС ($OR\ 0,005$, $p < 0,0001$) и толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) $> 0,9$ ($OR\ 0,2$, $p < 0,0001$). ГТГ являлась дополнительным предиктором за 5 лет до ССО ($OR\ 3,6$, $p = 0,004$) и за 3 года — ($OR\ 1,46$, $p = 0,02$) [7].

Данные доказательной медицины свидетельствуют о принципиальной возможности использования статинов для эффективной первичной профилактики ССЗ, что может существенно снизить вероятность ССО у лиц высокого риска, а значит, в конечном итоге продлить жизнь [5,8]. Проблема доступности статинов может в определенной степени быть решена с помощью генерических препаратов, при этом для длительной первичной профилактики допустимо

использовать лишь те дженерики, которые доказали клиническую эквивалентность оригинальному препарату в сравнительных, рандомизированных исследованиях [5, 14]. В исследовании ГНИЦ ПМ была доказана терапевтическая эквивалентность и практически идентичный профиль безопасности Липтонорма в сравнении с оригинальным аторвастатином [14–16].

В исследовании приверженность работников приему Липтонорма оценивалась по результатам заполнения «Дневника самоконтроля», который выдавался мужчинам при назначении Липтонорма; комплайнс составил $93,2 \pm 5,8\%$. При исследовании липидного обмена в гр. высокого ССР на фоне приема Липтонорма на протяжении 6 мес. получено достоверное положительное влияние на липидный спектр (таблица 3): снижение распространенности ГХС в 7 раз ($p < 0,001$), ГТГ в 7,3 раза ($p < 0,001$).

Достижение целевых уровней ОХС и ХС ЛНП продолжает оставаться ключевой задачей, поскольку обширная доказательная база свидетельствует о том, что снижение уровней ОХС и ХС ЛНП может предотвратить развитие ССЗ и их осложнений [1]. При оценке показателей липидограммы через 6 мес. приема Липтонорма (таблица 3) средний уровень ТГ снизился на 0,2 ммоль/л ($p < 0,001$), ОХС на 1,3 ммоль/л ($p < 0,001$), ХС ЛНП на 0,7 ммоль/л ($p < 0,001$). Средние показатели ХС ЛВП имели тенденцию к повышению с 1,0 ммоль/л исходно до 1,1 ммоль/л через 6 мес., без статистической достоверности. Назначение Липтонорма в группе высокого ССР позволило достичь целевого уровня ХС ЛНП у 84,4% мужчин ($p < 0,001$).

Положительная динамика поведенческих ФР и нормализация липидного обмена у работников локомотивных бригад привели к снижению суммарного ССР. При первичном профилактическом обследовании средний риск по шкале SCORE в гр. вмешательства составил $6,8 \pm 1,2\%$, после выполнения комплекса профилактических программ в течение 6 мес., включая назначение Липтонорма, произошло снижение ССР на 1,7% ($p < 0,001$), т.е. риск SCORE составил $5,1 \pm 0,9\%$. Таким образом, если исходно из 224 работников локомотивных бригад к категории высокого риска по шкале SCORE относились 14,3%, то после проведения профилактического вмешательства высокий ССР имели 3,6%, т.е. 10,7% лиц ($p < 0,001$) перешли в категорию умеренного риска по шкале SCORE (рисунок 1).

ССЗ и смертность от них остаются наиболее важной проблемой здравоохранения в большинстве стран мира в XXI веке, несмотря на значительные успехи диагностики и лечения кардиологических больных. Поэтому в последние годы в медицине активно развивается профилактическое направление. К настоящему времени существует ряд исследований по изучению эффективности профилактических вмешательств на рабочем месте. По результатам исследования [17] реализация цикла технологической профилактики ССЗ на рабочем месте

в организованном коллективе позволила получить клинический эффект в течение 12 мес., характеризующийся снижением АД, ОХС, психоэмоциональных ФР и уменьшением ССР. Организационная модель первичной профилактики на рабочем месте является наиболее эффективной, позволяет повысить приверженность работников здоровому образу жизни и контролировать основные ФР, в т.ч. липиды плазмы крови с использованием статинов.

Заключение

Реализация комплекса профилактических мероприятий в организованном коллективе мужчин категории высокого ССР в течение 6 мес. позволяет уменьшить число выкуриваемых на рабочем месте сигарет

на 5,1 сигарету, повысить ежедневное употребление свежих овощей и фруктов на 34,4%, уровень ФА на 50,0%, снизить АД в среднем на 5 мм рт.ст.

Применение Липтонорма в дозе 10–20 мг в течение 6 мес. у мужчин категории высокого риска приводит к уменьшению ГХС, ГТГ и высокого ХС ЛНП в среднем в 7 раз, снижению уровня ТГ на 0,2 ммоль/л, ОХС на 1,3 ммоль/л, ХС ЛНП на 0,7 ммоль/л.

Коррекция поведенческих ФР и нормализация липидного обмена на фоне приема Липтонорма в течение 6 мес. у работников локомотивных бригад привели к снижению суммарного ССР на 1,7%, в результате чего 10,7% лиц перешли в категорию умеренного риска по шкале SCORE.

Литература

1. National guidelines for the All-Russian Scientific Society for Cardiovascular Prevention. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10 (6); suppl. 2, 64 p. Russian (Национальные рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6); приложение 2, 64 с.).
2. Oganov RG, Gerasimenko NF, Pogosova GV, etc. Prevention of cardiovascular disease: the development. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 3:5–7 Russian (Оганов Р.Г., Герасименко Н.Ф., Погосова Г.В. и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: пути развития. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 3:5–7).
3. Bokeria LA, Oganov RG. All about cholesterol: a national report. M.: NCCVS A. N. Bakulev RAMS 2010; 180 p. Russian (Бокерия Л.А., Оганов Р.Г. Все о холестерине: национальный доклад. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2010; 180 с.).
4. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks S, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009; 338: 2376–99.
5. Martsevich SYu, Kutishenko NP. Primary prevention of cardiovascular disease: the role of statins. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2009; 4:80–4 Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений: роль статинов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009; 4:80–4).
6. Tsfasman AZ, Atkova EO. Railway Medicine: Encyclopedia. M.: Medicine 2007; 340 p. Russian (Цфасман А.З., Атькова Е.О. Железнодорожная медицина: энциклопедия. М.: Медицина 2007; 340 с.).
7. Osipova I, Antropova O. Features diagnosis and course of "Hypertension in the Workplace" in persons with professional stress. LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG. Germany 2012; 204 p. Russian (Осипова И., Антропова О. Особенности диагностики и течения «Гипертензии на рабочем месте» у лиц с профессиональным стрессом. LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG. Germany 2012; 204 с.).
8. Abramson J, Wright M. Are lipid-lowering guidelines evidence-based? Lancet 2007; 369:168–9.
9. Eganyan RA. Lipid-lowering therapy using statins in primary prevention in the context of evidence-based medicine and economic expediency (a review). Preventive Medicine 2012; 6: 57–60. Russian (Еганыан Р.А. Липид-снижающая терапия статинами в первичной профилактике с позиции доказательной медицины и экономической целесообразности (обзор). Профилактическая медицина 2012; 6: 57–60).
10. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Eur Heart J 2011 Jul; 32 (14):1769–818.
11. Russian recommendations for the diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism for the prevention and treatment of atherosclerosis (IV revision). Cardiovascular Therapy and Prevention 2009; 8 (6): Suppl 3, 58 p. Russian (Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (6): приложение 3, 58 с.).
12. Osipova IV, Antropova ON, Saltzman AG, et al. Features of primary prevention of cardiovascular disease in individuals stressful profession. Preventive Medicine 2011; 14 (3):7–10. Russian (Осипова И.В., Антропова О.Н., Зальцман А.Г. и др. Особенности первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у лиц стрессовых профессий. Профилактическая медицина 2011; 14 (3): 7–10).
13. Folkow B. Mental stress and its importance for cardiovascular disorders. Cardiology 2007; 10: 4–11. Russian (Фолков Б. Эмоциональный стресс и его значение для развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология 2007; 10: 4–11).
14. Oganov RG, Aronov DM, Bubnova MG. Statins — the paradigm of prevention and treatment of atherosclerotic diseases (focus on atorvastatin). Cardiovascular Therapy and Prevention 2006; 5 (6): 95–107. Russian (Оганов Р.Г., Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Применение статинов — парадигма профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний (фокус на аторвастатин). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5 (6): 95–107).
15. Possibilities of domestic pharmaceutical industry in the national project "Health". Focus on products with proven effectiveness. Liptonorm. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 3:131–2. Russian (Возможности отечественной фармацевтической промышленности в реализации национального проекта «Здоровье». Фокус на препараты с доказанной эффективностью. Липтонорм. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 3: 131–2).
16. Susekov AV, Khokhlov NV. The evidence base of atorvastatin — fifteen years later. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 3:103–12. Russian (Сусеков А.В., Хохлова Н.В. Доказательная база Аторвастатина — пятнадцать лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 3: 103–12).
17. Kalinina AM, Kontsevay AV, Belonosova SV, et al. The implementation of the program cycle prevention of cardiovascular diseases in the workplace: clinical efficacy. Cardiovascular Therapy and Prevention 2010; 9 (3): 90–7. Russian (Калинина А.М., Концевая А.В., Белоносова С.В. и др. Реализация программного цикла профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на рабочем месте: клиническая эффективность. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; 9 (3): 90–7).

Долгосрочная экономическая эффективность программы многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в первичной медико-санитарной помощи

Калинина А. М., Концевая А. В., Деев А. Д.

ФГБУ ГНИЦ Профилактической медицины Минздрава России

Проведен анализ экономического эффекта программы многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с позиции оценки сохранения в результате профилактического вмешательства трудового потенциала. Программа многофакторной профилактики ССЗ — одно из немногих, отечественных, контролируемых исследований, которое проведено в условиях первичного амбулаторно-поликлинического звена, на популяционной когорте лиц среднего возраста с активным профилактическим вмешательством в течение 5 лет, и мониторинг за конечными точками в течение 10 лет. В настоящей работе проведен вторичный анализ (post-hoc analysis) с применением современных интегральных индикаторов оценки — сохраненные годы жизни (LYS) и расчетов экономической эффективности программы. В популяции активной профилактики в течение 5 лет удалось сохранить 52,5 года жизни на 1 тыс. участников программы, кумулятивный показатель за 10 лет наблюдения составил 147,4 LYS. Затраты в течение 5 лет реализации программы

на 1 LYS — 85 512,4 руб. и в течение 10 лет — 41 679,3 руб. были существенно ниже ВВП (290 000 руб.), производимого 1 работником в год, а возврат инвестиций в профилактику ССЗ составил 2,3 руб. на каждый вложенный руб. в течение 5 лет и 5,8 руб. — в течение 10 лет. Многофакторная медицинская профилактика ССЗ при внедрении в повседневную практику амбулаторно-поликлинических учреждений экономически эффективна и целесообразна.

Ключевые слова: первичная медико-санитарная помощь, программы профилактики, сердечно-сосудистые заболевания, экономическая эффективность, популяционные показатели эффективности, годы сохраненной жизни, годы сохраненной качественной жизни.

Поступила 13/02–2012

Принята к публикации 31/01–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (1): 60–66

Long-term economic effectiveness of the multifactorial cardiovascular prevention programme in the context of primary health care

Kalinina A. M., Kontsevaya A. V., Deev A. D.

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Economic effects of the multifactorial cardiovascular prevention programme are analysed in the context of prevention-associated preserved work potential. The programme of multifactorial prevention of cardiovascular disease (CVD) is one of the few Russian controlled studies, which was performed in the primary health care settings, in the population-based middle-aged cohort, and included both the active preventive intervention (5 years) and the end-point follow-up (10 years). This study is a post-hoc analysis employing modern parameters of integrated assessment, such as life-years saved (LYS) and estimated cost-effectiveness of the programme. In the active prevention population, the 5-year intervention saved 52,5 life-years per 1000 participants, with the cumulative 10-year LYS number of 147,4. The programme costs per

1 LYS (85512,4 roubles for 5 years and 41679,3 roubles for 10 years) were significantly lower than the gross domestic product per one worker per year (290000 roubles). The payback of the CVD prevention investment (per 1 rouble invested) reached 2,3 roubles for 5 years and 5,8 roubles for 10 years. Multifactorial medical prevention of CVD is economically effective and justifiable when integrated into the routine practice of primary health care.

Keywords: primary health care, prevention programmes, cardiovascular disease, economic effectiveness, population-level effectiveness parameters, life-years saved, quality-adjusted life-years saved.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (1): 60–66

В России, как и во всем мире, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности и больших социально-экономических потерь [1, 2]. Массовое внедрение профилактических технологий и программ в реальную практику требует экономического обоснования инвестиций, необходим расчет ресурсов и демонстрация не только клинического, но и социально-экономического эффекта мероприятий по снижению

сердечно-сосудистого риска (ССР) в популяции. С позиции глобальной экономики важно учитывать опыт западных стран, где именно демонстрация возврата инвестиций в профилактику ССЗ привела к массовому внедрению профилактических программ [3, 4].

В современных условиях оценка экономической целесообразности любых видов вмешательств, в т.ч. профилактических — важный

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

E-mail: akalнина@gnicpm.ru

[Калинина А. М.* — руководитель отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, Концевая А. В. — ведущий научный сотрудник отдела, Деев А. Д. — руководитель лаборатории биостатистики].

компонент распределения ограниченных ресурсов в здравоохранении [5]. Вопрос об экономической целесообразности профилактических вмешательств, особенно, массовой первичной профилактики ССЗ, активно обсуждается. Распространено мнение, что профилактические вмешательства в отношении этих заболеваний экономически целесообразны, однако для получения убедительной доказательной базы этого тезиса необходимы многолетние наблюдения, стандартизованная оценка базовых показателей, тщательная регистрация исходов, т.к. только проспективные исследования и контроль в течение десятилетий могут дать ответ на этот вопрос [6]. Такие исследования важны и для аргументов в спорах, когда утверждается, что профилактика ССЗ — социально значимая задача, но она не приводит к экономии средств или, в целом, менее экономически целесообразна, чем медицинская, в т.ч. и высокотехнологичная помощь лицам, уже имеющим ССЗ [7]. Существует мнение, позволяющее примирить и снять остроту споров, когда утверждается, что инвестиции в здоровье (в мероприятия по укреплению здоровья и профилактику) не обязательно должны экономить денежные средства, т.е. не должны оцениваться с экономической точки зрения, а рассматриваться как элементы социальной политики и быть экономически целесообразными с позиции затрат в расчете на единицу эффекта, обычно в расчете на 1 год сохраненной жизни (life years saved — LYS) или на 1 год сохраненной качественной жизни (quality adjusted life years — QALY). Накопленный в настоящее время зарубежный опыт с применением этих интегральных индикаторов общественного здоровья свидетельствует, что большинство профилактических вмешательств отвечает этому критерию, демонстрируя по этим показателям существенно больший экономический эффект по сравнению даже с высокотехнологическими вмешательствами, такими как ангиопластика и стентирование коронарных артерий (КА) при ишемической болезни сердца (ИБС) [8].

Наибольший интерес с практической точки зрения представляют профилактические исследования, проведенные на современном концептуальном уровне профилактических вмешательств и выполненные в таких организационных моделях, которые реалистичны для последующего массового внедрения в реальную практику. Именно по этой причине перенос методологии профилактических вмешательств, какими бы результативными они ни были, из одних организационных условий в другие практически невозможен. В условиях России с этой точки зрения наиболее важны научно-практические исследования, позволяющие не только получить результат, т.е. ответить на вопрос «Чего можно достичь?», но и ответ на вопрос «Как можно реализовать полученный

позитивный результат?». Конечно, предусмотреть все возможные варианты организационных моделей реализации профилактических мер на старте таких долгосрочных вмешательств невозможно. В этой связи особое значение имеют исследования, проводившиеся в реально существующих амбулаторно-поликлинических условиях первичной медико-санитарной помощи (ПМСП). Такие научно-практические исследования в Российской Федерации (РФ) проводились с середины 70-х годов прошлого века в рамках кооперативной программы многофакторной профилактики ССЗ, в которой принимали участие 7 центров бывшего Советского Союза. Продемонстрирована долгосрочная клиническая и медико-социальная эффективность программы, в частности, по результатам, полученным в Московском центре [9–12]. В годы проведения программы многофакторной профилактики ССЗ не проводился анализ экономической целесообразности вмешательств с использованием популяционных показателей эффекта таких, как LYS и QALY. В данной статье представлены результаты расчетов экономического эффекта программы многофакторной профилактики ССЗ [9–12] с применением этих показателей для оценки эффекта профилактического вмешательства в отношении сохранения трудового потенциала. Анализ выполнен после завершения этого исследования (post-hoc analysis), в котором впервые в РФ по фактическим результатам долгосрочного научно-практического профилактического исследования в условиях учреждений ПМСП, опубликованным ранее, а также с привлечением первичного материала по исследованию, проведен расчет социального эффекта профилактики ССЗ по показателям LYS и QALY.

Целью настоящего исследования являлась оценка социально-экономической эффективности и целесообразности долгосрочной программы многофакторной профилактики ССЗ, проводившейся в амбулаторно-поликлинических условиях ПМСП на основе современных индикаторов.

Материал и методы

Программа многофакторной профилактики ССЗ, обусловленных атеросклерозом, в первую очередь ИБС, одно из немногих отечественных, профилактических, контролируемых исследований, которое проведено в условиях первичного амбулаторно-поликлинического звена ПМСП, на популяционной когорте лиц среднего возраста (мужчины 40–59 лет, n=6656). Исследование на этапе планирования ставило две принципиально важные задачи: оценить эффективность многофакторного профилактического вмешательства (первичной и вторичной профилактики) ССЗ, а также разработать модели таких вмешательств, по возможности максимально адаптированные к реальной практике, что предполагало последующее широкое внедрение профилактических мер. Такая комплексная цель обусловила научно-практический характер исследования, программа базировалась

на участково-территориальном принципе ПМСП, реализована в модели профилактического отделения при тесном взаимодействии с участковыми врачами. Активное профилактическое вмешательство и динамическое наблюдение осуществлялось в течение 5 лет, мониторинг за конечными точками и динамическое наблюдение в целом в течение 10 лет, а также мониторинг отдаленного эффекта в отношении фатальных исходов в течение 15 лет [11]. Исследование проводилось на базе территориальной поликлиники, по месту жительства избранной для профилактического вмешательства когорты лиц, в режиме врачебных приемов и лабораторно-инструментальных методов обследования, полностью согласованных с режимом двухсменной работы поликлиники. Профилактическое вмешательство проводилось преимущественно методом профилактического углубленного индивидуального или группового консультирования в отделении медицинской профилактики, созданном специально для целей программы. Участковые врачи непосредственно не проводили профилактического вмешательства по коррекции факторов риска (ФР) у лиц без клинических проявлений ССЗ (первичной профилактики). Вторичная профилактика проводилась в тесном контакте с участковыми врачами и при необходимости с врачами-специалистами; коррекция ФР у больных также проводилась врачами отделения медицинской профилактики. Опыт программы многофакторной профилактики в последующем был использован при создании нормативно-правовой базы формирования в амбулаторно-поликлинических учреждениях ПМСП структур медицинской профилактики (отделений, кабинетов медицинской профилактики).

Программа многофакторной профилактики ССЗ включала две группы (гр.), в каждую из которых входили все мужчины в возрасте 40–59 лет (на момент начала наблюдения), прописанные и проживающие на территории обслуживания двух территориальных поликлиник г. Москвы, т.е. за основу был взят участково-территориальный принцип ПМСП (рисунок 1).

На первом этапе проведено сплошное профилактическое медицинское обследование обеих гр. на выявление клинических проявлений ССЗ, обусловленных атеросклерозом, в первую очередь ИБС, мозгового инсульта (МИ) и ФР их развития: артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии (ДЛП), включая гиперхолестеринемию (ГХС), гипертриглицеридемию (ГТГ), снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), повышение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), курение, избыточную массу тела (ИЗМТ), низкую физическую активность (НФА). Основная гр. (ОГ) (активной профилактики) определялась по принадлежности к одной территориальной поликлинике и составила 3488 чел., гр. сравнения (ГС) по принадлежности ко второй территориальной поликлинике (n=3168) [9]. Клиническая эффективность за разные периоды наблюдения была описана ранее [9–11], в настоящей работе проведен post-hoc analysis с применением современных интегральных индикаторов оценки —LYS, QALY, и расчетов экономической эффективности и целесообразности программы с учетом достигнутого клинико-социального эффекта профилактического вмешательства по сравнению с общепринятой медицинской помощью в амбулаторно-поликлинических условиях ПМСП.

Потребность в проведении такого анализа обусловлена тем, что в течение времени, прошедшего с момента оконча-



Рис. 1 Дизайн программы многофакторной профилактики ССЗ [9–12].

ния исследования изменились индикаторы и подходы к оценке эффективности, в частности разработаны интегральные показатели клинической и социально-экономической эффективности подобных программ. Получению необходимых данных для выполнения этих расчетов способствовало сохранение первичного материала по мониторингу программы.

Экономическую эффективность многофакторной профилактики ССЗ в долгосрочном периоде оценивали методом «затраты-полезность» [13]:

$$CUR = (DC + IC) / Ut, \text{ где}$$

CUR (cost-utility ratio) — соотношение «затраты-полезность» показывает затраты, приходящиеся на единицу полезности;

Ut (utility) — показатель полезности (в данном случае LYS и QALY);

DC (direct costs) — прямые затраты;

IC (indirect costs) — не прямые затраты.

Расчет LYS проводили по анализу выживаемости в течение 5 лет и 10 лет в группах ОГ и ГС (определили количество лет жизни в каждой гр. в течение 5 и 10 лет) и рассчитывали показатель относительной выживаемости на 1 тыс. в обеих гр.

Расчет QALY проводили путем коррекции полученной величины LYS на коэффициент качества жизни (КЖ) при ССЗ. Т.к. в рамках настоящего исследования оценка КЖ не проводилась, использованы коэффициенты из аналогичных расчетов в опубликованных работах, коэффициент КЖ у лиц без ССЗ принимался за единицу, для больных ИБС — 0,9 [14], при инсульте — 0,5 [15].

Расчет затрат на реализацию программы в течение 5 и 10 лет, определили по ресурсному обеспечению каждого этапа программы с использованием фактических опубликованных данных [9, 10], с включением затрат на стандартизованное профилактическое обследование, объемов ежегодных обследований в обеих поликлиниках, объемов профилактического вмешательства (приемов врачей) по всем видам профилактического вмешательства, с учетом кадровых ресурсов, стоимости оборудования и усредненные потребности в расходных материалах. Затраты на реализацию программы рассчитывали в ценах 2008 г. Определяли суммарные затраты на ОГ и ГС в течение 5 и 10 лет. По полученным результатам расчетов проведено сравнение затраты двух гр. и определены дополнительные затраты на 1 LYS и 1 QALY по ОГ.

Таблица 1

LYS и QALY в популяционной когорте поликлиники активной профилактики по отношению к сопоставимой по исходным показателям популяционной когорте поликлиники общепринятого наблюдения

Когорта (исходно)	Поликлиника		LYS (лет на 1000)		QALY (лет на 1000)	
	ОГ	ГС	5 лет	10 лет	5 лет	10 лет
Все обследованные (мужчины 40–59 лет)	3488	3168	52,5	147,4	50,9	143,0

Статистическая обработка результатов по всем фрагментам работы проводилась с использованием системы статистического анализа SAS (Statistical Analysis System). Нормальность распределения данных проверялась дескриптивными методами и с применением критерия согласия распределений Шапиро-Уилкса. Значения всех изучаемых переменных имели распределение близкое к нормальному. Определение статистической значимости различий непрерывных величин проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни. При сравнении дискретных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона. Значимость различий частот в гр. оценивалась с помощью критерия χ^2 . Анализ выживаемости в гр. включал определение F-критерий Кокса. Минимальный уровень доверительной вероятности был задан равным 95%, т.е. нулевые гипотезы отвергали в том случае, когда достигнутый уровень значимости p принимал значение $<0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенный статистический анализ позволил получить величину показателей LYS и QALY в популяционных когортах двух поликлиник, а также рассчитать суммарные затраты на 1 LYS и 1 QALY, что важно с позиции оценки программы как экономически оправданной и целесообразной в широком масштабе.

LYS и QALY. Анализ долгосрочного медико-социального эффекта программы многофакторной профилактики ССЗ проведен за два временных периода — 5 лет (годы непосредственного проведения профилактического многофакторного вмешательства) и 10 лет (период, включающий как период проведения программы активной профилактики, так и период общепринятого наблюдения). Результаты анализа представлены в таблице 1.

В ОГ в течение 5 лет профилактического вмешательства удалось сохранить 52,5 года жизни на 1 тыс. участников программы, кумулятивный показатель за 10 лет наблюдения составил 147,4 LYS. Сходные результаты получены при расчетах показателя QALY за 5 и 10 лет — 50,9 и 143,0 лет жизни на 1 тыс. чел. соответственно. Полученные результаты демонстрируют кумулятивность и устойчивый пролонгированный эффект многофакторного воздействия и подтверждают правомерность использованной организационной модели управления общественным здоровьем методами медицинской профилактики. Результаты позволяют продемонстрировать, что с позиции достижения социально-экономического эффекта целесообразен именно многофакторный

подход. Следует высказать предположение, что в современных условиях можно получить и более выраженный позитивный эффект при широком внедрении в реальную практику современных, эффективных, медикаментозных средств лечения ССЗ — антигипертензивных (АГП), гиполипидемических и др. препаратов, т.к. в период проведения исследования в арсенале врачей эти средства отсутствовали [16, 17]. В литературе приводятся расчеты методами моделирования, что при назначении в течение 5 лет терапии статинами (правастатина) с целью первичной профилактики показатель LYS равен 22,5 годам на 1 тыс. участников [16]. Моделирование эффекта вмешательства в отношении LYS при определенно заданных условиях в настоящее время является наиболее применимой методикой расчета экономического эффекта и целесообразности различных вмешательств. Расчеты прогноза, проведенные канадскими исследователями, также методами моделирования (при заданном условии, что вся популяция получала бы гиполипидемические и АГП в соответствии с современными рекомендациями) демонстрируют потенциальную возможность в расчете на 1 тыс. чел. сохранить 210 лет жизни мужчин и 200 лет жизни женщин, благодаря назначению АГП и 370 лет жизни женщин и 520 лет мужчин, благодаря назначению статинов [18]. Другими авторами при моделировании эффекта приводятся менее впечатляющие расчеты [19].

Вместе с тем, в условиях, приближенных к реальной практике показано, что методы профилактики, не носящие адресного характера, не приводят к улучшению прогноза и не влияют на интегральные показатели здоровья популяции. В моделируемом австралийском исследовании, направленном на снижение суммарного ССР методами санитарного просвещения, проводившегося в амбулаторных учреждениях, профилактика хотя и сопровождалась некоторой позитивной динамикой ФР, не имела влияния в LYS [20]. В этой связи, представленные в настоящей статье расчеты по реально полученным данным, представляют наибольший практический интерес и важны для практики.

Затраты на 1 LYS и на 1 QALY. Суммарные затраты за 5 лет реализации профилактического вмешательства в ОГ составили ~19 млн. руб. в ценах 2008 г. В последующее годы затраты составили >6 млн. руб.; проводились только профилактические ежегодные

Таблица 2

Затраты на 1 LYS и на 1 QALY в ОГ в течение 5 и 10 лет программы многофакторной профилактики ССЗ

	Затраты на 1 LYS, руб.		Затраты на 1 QALY, руб.	
	5 лет	10 лет	5 лет	10 лет
Вся когорта	85 512,43	41 679,3	88 157,1	42 968,2

обследования и мониторинг конечных точек — случаев ИМ, МИ, смерти. Таким образом, общие суммарные затраты на реализацию программы и мониторинг в течение 10 лет составили ~25 млн. руб. В таблице 2 представлены затраты, обеспечившие 1 LYS и на 1 QALY в ОГ в течение 5 и 10 лет программы многофакторной профилактики ССЗ.

Затраты на 1 QALY и 1 LYS рекомендуют сравнивать с величиной ВВП на 1 жителя. В настоящее время в России отсутствуют градации (нормативы) затрат на 1 LYS и 1 QALY. Как показывают расчеты, затраты в течение 5 лет реализации программы были существенно ниже ВВП*, производимого 1 работником в год как в отношении расчета на 1 LYS (85 512,4 руб.), так и на 1 QALY (88 157,1 руб.), что следует оценить как экономически оправданным и целесообразным профилактическим вмешательством, подлежащим широкому внедрению. Расчеты показали, что за 10 лет при сохраняющемся пролонгированном эффекте профилактического вмешательства затраты на получение 1 LYS и 1 QALY сокращаются.

Прежде всего, важно подчеркнуть сформировавшееся за годы программы тесное и плодотворное взаимодействие созданного отделения медицинской профилактики с участковыми врачами и преемственность в долгосрочном ведении и динамическом контроле пациентов, которые в первые 5 лет программы получили полные индивидуальные, неоднократно подкрепленные профилактические рекомендации (углубленное профилактическое индивидуальное или групповое профилактическое консультирование, согласно современным понятиям и определениям). Полученные данные подтверждают, что медицинская профилактика ССЗ не может носить характер компании, а должна стать неотъемлемой частью ежедневной рутинной практики ПМСП и опираться на интеграцию участковых врачей (врачей общей практики) и структур медицинской профилактики, которые требуют в настоящее время серьезной методологической и материальной поддержки.

Обсуждая полученные результаты в отношении затрат на получение эффекта профилактической программы в расчете на 1 LYS и 1 QALY, следует указать, что т.к. в отечественной литературе подобные работы отсутствуют, это позволяет считать проведенный в данной работе анализ первым

в стране. Вместе с тем, за рубежом такой расчет эффективности программ профилактики (расчет затрат на 1 LYS и 1 QALY) — один самых распространенных подходов к оценке их экономической целесообразности [21, 22]. Аналогичный подход применялся в исследованиях экономической целесообразности профилактического консультирования по рациональному питанию [23], в популяционных программах по снижению ХС [24], сравнительных исследованиях различных профилактических вмешательств [25], программах многофакторной профилактики ИБС и др. [26]. Однако сравнивать результаты и эффекты этих исследований с отечественными данными, в частности с результатами проведенного в этой работе анализа программы многофакторной профилактики ССЗ, затруднено по ряду причин. В странах ЕС, США затраты на реализацию программ существенно различаются. Большинство подобных анализов и расчетов выполнено методом моделирования, что может быть далеко от реальной практики. Преимуществом выполненного настоящего расчета является его максимальная приближенность к реальным условиям ПМСП и использование для расчетов фактически полученных данных, без наложения моделирующих условий. В таблице 3 представлен анализ экономического эффекта профилактической программы с расчетом возврата вложенных в профилактику инвестиций.

За счет сохранения трудового потенциала (LYS в трудоспособном возрасте) в течение 5 лет реализации программы достигнута экономия в 10,3 млн. руб. на 1 тыс. участников профилактической программы, а в течение 10 лет — 35,4 млн. на 1 тыс. участников профилактической программы.

Возврат инвестиций в профилактику ССЗ составил 2,3 руб. на каждый вложенный рубль в течение 5 лет. В течение 10 лет реализации программы силами участковой службы при мониторинге эффекта профилактики ССЗ возврат вложенных инвестиций вырос и составил 5,8 руб. на каждый рубль, вложенный в профилактическую программу.

Выводы

Впервые в России проведена оценка долгосрочной экономической эффективности программы многофакторной профилактики ССЗ, реализованной в амбулаторно-поликлинических условиях ПМСП, которая включала полный программный цикл мероприятий — анализ ситуации

* В 2008 году, в ценах которого определены затраты при вторичном анализе программы многофакторной профилактики, ВВП на 1 жителя по данным Международного валютного банка (World economic outlook. Database of International Monetary Fund. <http://www.imf.org/>) составил 290 535,2 руб.

Таблица 3

Экономический эффект программы многофакторной профилактики ССЗ
в условиях амбулаторно-поликлинического учреждения ПМСП

	Затраты (на 1 тыс. чел., руб.)	Достигнутая экономия затрат за счет сохранения трудового потенциала (на 1 тыс. участников, руб.)	Возврат инвестиций (на 1 рубль, вложенный в профилактическую программу)
В течение 5 лет	4 489 403	10 301 045	2,3
В течение 10 лет	6 143 512	35 402 081	5,8

по результатам стандартизованного профилактического медицинского обследования, дифференцированное профилактическое долгосрочное вмешательство с акцентом на ФР ССЗ, динамическое наблюдение и мониторинг эффекта. В программе впервые применена методология оценки клинко-экономической эффективности профилактической программы на основе современных международных интегральных индикаторов — показателей LYS и QALY, а также затрат на 1 LYS, 1 QALY. В отличие от большинства зарубежных исследований, выполненных с применением этих индикаторов, расчеты в данном исследовании проведены не методом математического моделирования LYS и QALY, а на основе реальных данных, полученных в длительном, 10-летнем, проспективном, профилактическом исследовании.

Анализ интегральных показателей социально-го эффекта показал кумулятивный эффект многофакторной профилактики ССЗ, причем следует подчеркнуть, что при 10-летнем наблюдении две трети положительного эффекта в ОГ в отношении LYS кумулированы в отсроченный период, что может свидетельствовать о пролонгированном эффекте профилактики и влиянии на прогноз

именно профилактического снижения ФР. В современных условиях при внедрении подобных программ в практику ПМСП очевиден резерв повышения их эффективности благодаря имеющимся в современном арсенале врачей медикаментозным средствам с доказанным влиянием на прогноз заболеваний.

Экономический анализ результатов программы многофакторной профилактики ССЗ позволил продемонстрировать и доказать не только клиническую эффективность профилактики, но и реалистичность, и достоверное влияние на улучшение прогноза жизни и сохранения трудового потенциала (на примере мужчин среднего возраста) путем мер медицинской профилактики в системе здравоохранения при умеренных затратах на достижение эффекта.

Проведенный анализ и расчеты, показали, что затраты на программу оказались экономически оправданными — затраты на 1 год LYS оказались существенно ниже ВВП на 1 жителя. Доказано, что многофакторная медицинская профилактика ССЗ при внедрении в повседневную практику амбулаторно-поликлинических учреждений ПМСП экономически эффективна и целесообразна.

Литература

- Oganov RG, Kontsevaya AV, Kalinina AM. Economic cost of cardiovascular diseases in the Russian Federation. Cardiovascular therapy and prevention 2011; 4: 4–9. Russian (Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 4: 4–9).
- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M. et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2009; 119: 480–6.
- Chapman LS. Meta-evaluation of worksite health promotion economic return studies: 2005 update. Am J Health Promot 2005; 19: 1–11.
- Goetzel RZ, Ozminkowski RJ. The Health and Cost Benefits of Work Site Health-Promotion Programs. Ann Rev Pub Health 2008; 29: 303–23.
- Lindenbraten AL Resources require thrift. Social Security 2010; 6: 22–6. Russian (Линденбратен А.Л. Ресурсы требуют бережливости. Социальное страхование 2010; 6: 22–6).
- Goldman L, Phillips KA, Coxson P, et al. The effect of risk factor reductions between 1981 and 1990 on coronary heart disease incidence, prevalence, mortality and cost. JACC 2001; 38: 1012–7.
- Cohen JT, Neumann PJ, Weinstein MC. Does preventive care save money? Health economics and the presidential candidates. N Engl J Med 2008; 358 (7): 661–3.
- Woolf SH. A Closer Look at the Economic Argument for Disease Prevention. JAMA 2009; 301 (5): 536–8.
- Chazova LV. Multifactorial prevention of coronary heart disease in the population. Doctor diss Moscow 1984; 38 p. Russian (Чазова Л.В. Многофакторная профилактика ишемической болезни сердца среди населения. Автореф дисс докт мед наук. Москва 1984; 38 с).
- Kalinina AM. The effect of prolonged multifactorial prevention of coronary heart disease by several indicators of health and life prognosis (10-year follow-up). Diss. Doctor. Moscow 1993; 46 p. Russian (Калинина А.М. Влияние длительной многофакторной профилактики ишемической болезни сердца на некоторые показатели здоровья и прогноз жизни (10-летнее наблюдение). Автореф дисс докт мед наук. Москва 1993; 46 с).
- Kalinina AM Scientific evidence of cardiovascular prevention in medical practice (to the 35th anniversary of the start of the study, "Multifactor prevention of coronary heart disease among the unorganized population") 35 years –35 lessons. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2010; 1: 14–20. Russian (Калинина А.М. Научные доказательства факты профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в практическом здравоохранении (к 35-летию от начала исследования «Многофакторная профилактика ишемической болезни сердца среди неорганизованного населения») 35 лет — 35 уроков. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; 1: 14–20).
- Chazova LV, IS Glazunov, Oleynikov SP, et al. Multifactorial prevention of coronary heart disease. Москва 1983; 131. Russian (Чазова Л.В.,

- Глазунов И.С., Олейников С.П. и др. Многофакторная профилактика ишемической болезни сердца. Москва 1983; 131 с).
13. Vorobyev PA, Avksenteva MV, Yurjev AS, et al. Clinical and economic analysis. M. Nyudiamed 2004; 404 p. Russian (Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С. и др. Клинико-экономический анализ. М.: Ньюдиамед 2004; 404 с).
14. Sarkar U, Ali S, Whooley MA. Self-Efficacy and Health Status in Patients With Coronary Heart Disease: Findings From the Heart and Soul Study Psychosomatic Medicine 2007; 69: 306–12.
15. Tengs TO, Yu M, Luistro E. Health-related quality of life after stroke a comprehensive review. Stroke 2001; 32 (4): 964–72.
16. Caro J, Klittich W, McGuire A, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. The West of Scotland coronary prevention study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin. BMJ 1997; 315: 1577–82.
17. Mihaylova B, Briggsb A, Armitage J, et al. Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20,536 people. BMJ 2006; 333 (7579): 1145–8.
18. Grover S, Coupal L, Lowensteyn I. Preventing cardiovascular disease among Canadians: is the treatment of hypertension or dyslipidemia cost-effective? Can J Cardiol 2008; 24 (12): 891–8.
19. Bemelmans W, van Baal P, Wendel-Vos W, et al. The costs, effects and cost-effectiveness of counteracting overweight on a population level: a scientific base for policy targets for the Dutch national plan for action. Prev Med 2008; 46: 127–32.
20. Salkeld G, Phongsavan P, Oldenburg B, et al. The cost-effectiveness of a cardiovascular risk reduction program in general practice. Health Policy 1997; 41 (2): 105–19.
21. Finkelstein E, French S, Variyam JN, Haines PS. Pros and Cons of Proposed Interventions to Promote Healthy Eating. Am J Prev Med 2004; 27 (3): 163–71.
22. Tice JA, Ross E, Coxson PG, et al. Cost-effectiveness of vitamin therapy to lower plasma homocysteine levels for the prevention of coronary heart disease: effect of grain fortification and beyond. JAMA 2001; 286: 936–43.
23. Plans-Rubi P. Cost-Effectiveness of Cardiovascular Prevention Programs in Spain. Intern J Technology Assessment in Health Care 1998; 14: 320–30.
24. Tosteson ANA, Weinstein MC, Hunink MGM. Cost-Effectiveness of Populationwide Educational Approaches to Reduce Serum Cholesterol Levels. Circulation 1997; 95: 24–30.
25. Lindgren P, Fahlstadius P, Hellenius ML, et al. Cost-effectiveness of primary prevention of coronary heart disease through risk factor intervention in 60-year-old men from the county of Stockholm — a stochastic model of exercise and dietary advice. Prev Med 2003; 36 (4): 403–9.
26. Lindholm L, Rosen M, Weinehall L, Asplund K. Cost effectiveness and equity of a community based cardiovascular disease prevention programme in Norsjö, Sweden. J Epidem Comm Health 1996; 50: 190–5.

Гены-кандидаты резистентности к ацетилсалициловой кислоте и их связь с риском развития сердечно-сосудистых катастроф

Гринштейн Ю. И., Косинова А. А., Гринштейн И. Ю.
ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России». Красноярск, Россия

В обзоре представлены современные данные мировой литературы о наиболее вероятных полиморфизмах генов резистентности к аспирину. Таких как: полиморфизмы циклооксигеназы, гликопротеинов GP Ib/IIIa, GP Ib α , GP VI аденозиндифосфат рецепторов P2Y₁, P2Y₁₂. Рассмотрена частота распространения полиморфизмов при лабораторной аспирин-резистентности, связь данных полиморфизмов с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне приема аспирина.

Ключевые слова: аспирин, резистентность, генетические полиморфизмы.

Поступила 13/02–2012

Принята к публикации 31/01–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (1): 67–72

Aspirin resistance candidate genes and their association with the risk of cardiovascular events

Grinshtein Yu.I., Kosinova A. A., Grinshtein I. Yu.

Prof. V. F. Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University. Krasnoyarsk, Russia

The review presents the current literature evidence on the most likely genetic polymorphisms of aspirin resistance, such as polymorphisms of cyclooxygenase, glycoproteins GP Ib/IIIa, GP Ib α , GP VI, and adenosine diphosphate receptors P2Y₁ and P2Y₁₂. The authors discuss the prevalence of these polymorphisms in laboratory and clinical aspirin

resistance, as well as their association with the risk of cardiovascular events during aspirin treatment.

Key words: aspirin, resistance, genetic polymorphisms.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (1): 67–72

Сердечно-сосудистые (ССЗ) и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются основными причинами заболеваемости и смертности в развитых странах. Ацетилсалициловая кислота (АСК) (аспирин) наиболее доступный и широко назначаемый антитромбоцитарный препарат, используемый для первичной и вторичной профилактики тромбозов. При первичной профилактике аспирин снижает риск сосудистых событий на 12%, а риск не фатального инфаркта миокарда (ИМ) на 20%. При вторичной профилактике аспирин снижает риск не фатального инсульта (МИ) также на 20% [1].

Антитромбоцитарный эффект аспирина у людей не одинаков. Существует документированная вариабельность как среди больных, так и среди здоровых добровольцев при лабораторной оценке агрегации тромбоцитов на фоне терапии аспирином. У части больных блокирующие свойства аспирина в отношении агрегации тромбоцитов могут быть минимальными либо со временем утрачиваются.

В сравнительно недавних, систематических обзорах авторы пришли к выводу, что аспирин-резистентные пациенты в большей степени подвержены возникнове-

нию сердечно-сосудистых событий (ССС), чем пациенты, чувствительные к АСК [2–3]. Исследование агрегации тромбоцитов проводилось с помощью разных методов, включали пациентов с сердечно-сосудистой патологией, которые принимали неодинаковые дозы аспирина в течение как короткого, так и длительного периода наблюдения, но, несмотря на клиническую неоднородность, все исследования демонстрировали связь между резистентностью к АСК и высоким риском развития ССС.

Распространенность резистентности к АСК варьировала в пределах от 0,4% до 60% [4–6]. Причиной подобной вариабельности могло быть отсутствие стандартизации методов диагностики аспирин-резистентности, а также наличие у исследуемых различной сопутствующей патологии, способной повлиять на резистентность тромбоцитарных рецепторов к аспирину.

Резистентность к АСК может быть обусловлена клиническими факторами, а именно, низкой приверженностью лечению, неадекватной дозой, низкой адсорбцией в тонком кишечнике, одновременным приемом с нестероидными противовоспалительными препара-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (391) 2642718

E-mail: grinstein.yi@gmail.com

[Гринштейн Ю.И.* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии ИПО, Косинова А.А. — аспирант кафедры, Гринштейн И.Ю. — кандидат медицинских наук, докторант кафедры поликлинической терапии].

Таблица 1

Полиморфизмы генов,
связанные с аспирином-резистентностью

Ген	Полиморфизм
ЦОГ-1	C22T
ЦОГ-1	C50T/A842G
ЦОГ-1	G128A
ЦОГ-1	C644A
ЦОГ-1	C714A
ЦОГ-1	C10427A
ЦОГ-1	G1446A
ЦОГ-2	G765C
GP1a	C807T
GP1b α	C5T
GP11a	T196C
GPVI	T13254C
FXIII	G34T
P2Y1	C893T
P2Y1	A1622G
P2Y12	H1/H2

Примечание: Ф — фактор свертывания крови, P2Y1, P2Y12 — тромбоцитарные АДФ рецепторы.

ратами (индометацин, ибупрофен), статинами, ингибиторами протонной помпы (ИПП). Среди причин резистентности к АСК обсуждаются старший возраст, курение, гипергликемия, гиперхолестеринемия (ГХС), сахарный диабет (СД), острый коронарный синдром (ОКС), застойная сердечная недостаточность (СН), повышенный уровень катехоламинов, стресс, физическая нагрузка (ФН). Клеточными механизмами резистентности к АСК являются недостаточное подавление функции циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), повышенная экспрессия циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в тромбоцитах, эритроцит-индуцированная активация тромбоцитов, усиленное поступление в кровотоки не подвергнутых воздействию аспирина тромбоцитов, возрастающая чувствительность тромбоцитов к аденозиндифосфату (АДФ) и коллагену, образование 8-изопростагландина F_{2a} (PGF_{2a}), большой размер тромбоцитов, увеличение количества тромбоцитов в крови, повышение уровня антигенов к фактору Виллебранда (ФВ) в плазме. Важная роль в развитии аспирином-резистентности принадлежит возможным генетическим факторам, таким как генетический полиморфизм рецепторов: гликопротеина (GP) IIb/IIIa, GP Ia, к коллагену, к тромбосану (Тх), к ФВ, генетический полиморфизм ферментов: ЦОГ-1, ЦОГ-2, TX A₂-синтазы [7–14].

Остановимся более подробно на генетических аспектах аспирином-резистентности.

Приводятся данные по всем выполненным исследованиям до 1 декабря 2007г, представленным в электронных базах, о генах-кандидатах на аспирином-резистентность среди пациентов с ССЗ и здоровых людей [15]. Авторы проанализировали 31 исследование генов-кандидатов аспирином-резистентности. В общей сложности идентифицированы 50 полиморфизмов для 11 генов. В таблице 1 представлены полиморфизмы генов, предположительно связанные с аспирином-резистентностью, встречающиеся, минимум, в двух опубликованных исследованиях.

Известно, что местом приложения действия аспирина в организме является ингибирование ЦОГ-1, и поэтому связь аспирином-резистентности с наличием полиморфизмов гена, кодирующего этот фермент, представлялась бы логичной. Однако результаты, полученные рядом исследователей, дают мало доказательств для подтверждения этого тезиса. Недавние исследования [16–18] показали, что резистентность к АСК у ряда людей может быть независимой как от полиморфизма гена ЦОГ-1, так и ЦОГ-2. В работе [19] приводятся подобные результаты после оценки уровня Тх в сыворотке крови и моче, а также агрегации, индуцированной арахидоновой кислотой у 148 здоровых субъектов с C50T/A-842G гетеро- или гомозиготным гаплотипом. Почему так происходит, не ясно. В группе больных (n=496), поступивших для лечения коронарной болезни сердца и принимавших аспирин в дозе 80 мг/сут., не обнаружили связи высокого риска атеротромбоза с присутствием полиморфизма гена ЦОГ-1 C50T [20].

С другой стороны, ключевыми регуляторами агрегации тромбоцитов являются рецепторы GP1Ib/IIIa. После активации красных кровяных пластинок рецепторы способны связываться с фибриногеном и склеивать рядом расположенные тромбоциты друг с другом. Поэтому, полиморфизмы генов кодирующих GP1Ib/IIIa рецепторы представляют большой интерес в исследовании аспирином-резистентности, при этом наиболее исследованы единичные нуклеотидные полиморфизмы P1A1/A2 (таблица 2).

Некоторые исследователи указывают на взаимосвязь между наличием P1A2 аллелей и повышенной активностью тромбоцитов, их агрегацией и/или фибриноген связывающей способностью [21–22, 24, 25, 27–29]. Иные авторы обнаружили повышенную чувствительность к АСК у носителей полиморфизма [23, 26] или отсутствие влияния носительства P1A2 на активность тромбоцитов [30].

Влияние P1A1/A2 полиморфизма может отличаться в зависимости от используемого метода измерения резистентности к аспирину. Анализ [31] показывает статистически незначимую связь между носительством P1A2 аллеля и наличием аспирином-резистентности, при использовании метода PFA-100 (картриджный анализатор агрегации тромбоцитов), в то время как при световой агрегометрии среди носителей P1A2 аллеля чаще встречались резистентные к терапии аспирином субъекты.

Отсутствие согласованности в результатах с применением различных способов оценки аспирином-резистентности подчеркнули [29]. Авторы использовали два разных метода определения агрегации тромбоцитов, а именно оптическую агрегометрию и PFA-100 в когорте из 96 здоровых испытуемых. Один субъект был определен аспирином-резистентным на агрегации, индуцированной арахидоновой кислотой при оптической агрегометрии, в то время как 28 субъектов были определены как резистентные к АСК с использованием PFA-100. Таким образом, оптическая агрегометрия может быть недостаточно чувствительным методом в выявлении резистентности к АСК. В тоже время агрегация стимулированная арахидоновой кислотой, непосредственно измеряет степень ингибирования ЦОГ-1, в то время как метод PFA-100 с активацией тромбоцитов АДФ, коллагеном и адреналином, измеряет пути, которые конкретно не ингибируются аспирином. Поэтому можно утверждать, что методом PFA-100 определялась повышенная активность тромбоцитов, а не генетически обусловленная резистентность к АСК.

Таблица 2

Исследования, подтвердившие связь P1A1/A2 единичных нуклеотидных мутаций в генах GPIIa рецепторов с аспирином-резистентностью

Публикация	Популяция исследования	Метод	Комментарий
Andrioli G, et al. Br J Haematol 2000; 110: 911–8 [21]	Здоровые (n=16)	Агрегация индуцированная арахидоновой кислотой.	PIA1A1 гомозигота ассоциирована с низким ответом на аспирин.
Cooke GE, et al. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 541–6 [22]	ИБС (n=20)	АДФ + коллаген стимулированная агрегация. Измерение коллаген-стимулированного высвобождения α -гранул. Измерение связывания фибриногена.	PIA2 ассоциирован с низким ответом на аспирин.
Lepantalo A, et al. Thromb Haemost 2006; 95: 253–9 [23]	Избирательное ЧКВ (n=101)	Арахидоновая кислота, коллаген, адреналин и АДФ-индуцированная агрегация на PFA-100. Плазменный уровень TXB2.	PIA2 ассоциирован с аспирином-чувствительностью.
Lim E, et al. Ann Thorac Surg 2007; 83: 134–9 [24]	Пациенты после коронарного шунтирования (n=63)	АДФ, коллаген эпинефрин стимулированная агрегация.	PIA2 ассоциирован с низким ответом на аспирин.
Dropinski J, et al. Thromb Res 2007; 119: 301–3 [25]	Пациенты через 6 месяцев после ИМ (n=28)	Генерация тромбина, время кровотечения	PIA2 ассоциирован с низким ответом на аспирин.
Morawski W, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130: 791–6 [26]	Пациенты после АКШ (n=102)	Время кровотечения, PFA-100	PIA2 ассоциирован с аспирином-чувствительностью.
Stepien E, et al. Pol Arch Med Wewn 2007; 117: 33–40 [27]	Пациенты со стабильной стенокардией (n=31)	Генерация тромбина и высвобождение sCD40L	PIA2 аллель ассоциирована с синтезом тромбина, но не с высвобождением sCD40L
Undas A, et al. Circulation 2001; 104: 2666–72 [28]	Здоровые (n=24)	Время кровотечения, измерение уровня протромбин-тромбин-антитромбин III комплекса, фактора V/Va, фактора XII/XIIa, фибриногена и фибринопептида A + B.	PIA2 ассоциирован с низким ответом на аспирин

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; АКШ — аортокоронарное шунтирование, TxB2 — тромбоксан B2, PFA-100 — картриджный анализатор агрегации тромбоцитов, sCD40L — растворимый лиганд CD40, содержимое тромбоцитарных гранул, в крови определяется при активации тромбоцитов.

Разница между различными методами измерения резистентности к АСК еще более наглядно изложена в работе [32]. Исследовали распространенность аспириностойчивости среди 201 пациента со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). Резистентность к АСК являлась относительно низкой при изучении агрегации индуцированной арахидоновой кислотой (4%) и очень высокой на АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (51,7%). Применение экспресс метода определения агрегации тромбоцитов «VerifyNow» позволяет выявить резистентность к АСК у 6,7%, а метода PFA-100 у 59,5% обследуемых пациентов. Эти результаты не позволяют разобраться, является ли P1A1/A2 полиморфизм, как и другие молекулярные варианты, связанным с активацией тромбоцитов или генетическим детерминантом тормозящего действия аспирина на тромбоциты.

Взаимосвязь P1A1/A2 полиморфизма с аспирином-резистентностью имеет отличия у здоровых добровольцев от пациентов с ССЗ [21, 28].

У 188 пациентов со стабильной ИБС, принимающих низкие дозы аспирина, определяли агрегацию тромбоцитов на приборе PFA-100 с коллагеном/эпинефрином. Результат, при котором время образования тромба составляло <160 сек, расценивали как персистирующую тромбоцитарную гиперактивность. Различные полиморфизмы гена тромбоцитарных рецепторов GPIIa встречались в следующей последовательности: P1A1/P1A1

(55,3%), P1A1/P1A2 (39,4%) и P1A2/P1A2 (5,3%). У пациентов с гиперактивностью тромбоцитов на фоне приема аспирина чаще встречался гомозиготный вариант P1A1/A1. После многовариантного анализа P1A1/A2 генотип оказался единственным независимым фактором наличия гиперактивности тромбоцитов [33].

Была предпринята попытка установить отношение полиморфизма гена тромбоцитарных рецепторов PLA2 к возникновению больших ССС в течение года после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). 200 пациентов с симптомной ИБС были обследованы на PLA2 полиморфизм и затем наблюдались в течение года на фоне двойной антитромбоцитарной терапии АСК и клопидогрелом. Нормальный (A1A1), гетерозиготный (A1A2) и гомозиготный (A2A2) варианты встречались с частотой 72%, 27,5% и 0,5%, соответственно. Наличие PLA2 не сопровождалось возникновением больших неблагоприятных событий в течение года после ЧКВ [34]. Возможно, это связано с двойной антитромбоцитарной терапией, существуют исследования [23], которые представляют данные о связи PLA2 полиморфизма и состояния после ЧКВ с аспирином-резистентностью, поэтому назначение второго антитромбоцитарного препарата могло благоприятно сказаться на профилактике ССС. В работе [35] срок наблюдения за пациентами был значительно больше. 1111 кавказских пациентов подвергались генотипированию по полиморфизму гена GPIIa P1A1/A2

после ЧКВ (стентирования); затем наблюдались в течение 18 мес. на предмет возникновения больших неблагоприятных ССС: сердечно-сосудистой смерти, смерти по любой причине, фатального или не фатального ИМ или необходимости в реваскуляризации. Генотипы встречались со следующей частотой: 71,6% — A1/A1, 25,8% — A1/A2 и 2,6% — A2/A2. Полиморфизм GP IIIa P1A1/A2 не имел влияния на отдаленные большие неблагоприятные события [35]. Отсутствие однозначности в полученных результатах исследований не позволяет сделать вывод о том, что носительство PLA2 аллеля является определяющим в чувствительности агрегации тромбоцитов к АСК.

Наличие сердечно-сосудистой патологии заметно влияет на результат, снижая связь между наличием полиморфизма и аспирином-резистентностью в сравнении с наблюдениями за здоровыми добровольцами [21–28, 32–35]. Одним из возможных объяснений этого является то, что пациенты с ССЗ, получали лекарственные препараты, которые влияют на функции тромбоцитов, например, нитраты и статины, в отличие от здоровых людей, которые не принимали препараты, на протяжении минимум 10 сут до включения в исследование. Вполне возможно, что лекарственные препараты могут ингибировать рецепторы тромбоцитов, тем самым нивелируя наличие «истинной» резистентности к АСК, однако, эта точка зрения является лишь предположением. Поиск причин в различии ответа на действие аспирина между здоровыми людьми и пациентами с ССЗ должен продолжаться в будущих, проспективных, рандомизированных исследованиях.

В исследовании [36] показано, что носительство генотипа TT+TC полиморфизма гена тромбоцитарных рецепторов GPIa C807T имеет важное влияние на резистентность к АСК и наличие GPIa аллеля T может быть маркером генетической предрасположенности резистентности к аспирину. Исследование включало 200 пациентов китайского происхождения с высоким риском атеросклероза, принимавших аспирин (100 мг/сут.) в течение 7 сут. Методом оценки функции красных кровяных пластинок была агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ и арахидоновой кислотой.

В исследовании, включавшем пациентов с ИМ после ЧКВ, также утверждается, что аллель гена 807T/873A тромбоцитарных рецепторов GPIa является независимым фактором риска (ФР) остаточной реактивности тромбоцитов на двойной антитромбоцитарной терапии [37].

Подобные результаты получены у пациентов с СТ аллелем полиморфизма C807T гена гликопротеина Ia. В исследовании принимали участие 59 пациентов в возрасте 22–83 лет (средний возраст 53 года) с МИ в анамнезе, из них 51 пациент получали 75 мг/сут. аспирина, 8 — более высокую дозу. Резистентность оценивалась методами PFA-100 и оптической агрегометрией с АДФ, коллагеном, арахидоновой кислотой. Резистентность к АСК составила 9% на оптическом агрегометре и 65% на PFA-100 [38].

В исследовании [14] принимали участие 463 пациента с МИ, транзиторной ишемической атакой (ТИА) и ОКС. Исследование проводили с помощью PFA-100 с индукцией коллагеном, АДФ и эпинефрином. Не было установлено связи между аспирином-резистентностью и гаплотипами 7 генов, влияющих на функцию тромбоцитов (гены для интегринов альфа2бета1 и альфа IIb бета3 — ITGA2, ITGA2B и ITGB3), тромбоцитарных гли-

копротеинов Iba и VI (GPIBA и GP VI), пуринергических рецепторов P2Y1 (P2RY1) и циклооксигеназы 1.

Не было обнаружено влияния полиморфизмов генов, кодирующих тромбоцитарные рецепторы IIb/IIIa (Pro33Leu), Ia/IIa, (C807T), и фактора свертываемости крови XIII (Val34Leu) на эффективность действия АСК. Тем не менее, аллель гена ЦОГ1 50T ассоциирована с высоким уровнем 11-дегидро-тромбоксана B2 (11-dTx B2), как до, так и после приема аспирина. Аллель гена ЦОГ-2–765C ассоциирована с небольшой редукцией уровня 11-dTx B2 на лечение аспирином [39].

По данным [40] нет связи аспирином-резистентности с полиморфизмами генов фактора свертываемости крови V, протромбина, фактора XIII, β -фибриногена, ингибитора активации плазминогена 1 (PAI-1), гликопротеина IIIa, метилентетрагидрофолатредуктазы, ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и аполипопротеида В (ApoB). В исследовании принимали участие 126 пациентов с хронической ИБС. Активность тромбоцитов определялась с помощью PFA-100, коллаген+эпинефрин и коллаген+АДФ картриджами. Аспирин-резистентность была определена, как время образования сгустка крови <186 сек, на коллаген/эпинефрин покрытых картриджах, несмотря на регулярную терапию АСК.

Два исследования [41, 42] свидетельствуют об отсутствии связи между полиморфизмом гена АДФ-рецепторов тромбоцитов P2Y12 и слабым ответом на антитромбоцитарную терапию у больных ИБС.

Не было обнаружено связи между единичными нуклеотидными полиморфизмами генов гликопротеинов GP IIIa, GP Ia, GP VI, АДФ-рецепторов P2Y12 и аспирином-резистентностью у больных гипертонической болезнью ежедневно принимающих аспирин в дозе 160 мг. Исследование агрегации тромбоцитов проводилось методом PFA-100 на эпинефрин/коллаген покрытых картриджах [43].

Полученные результаты свидетельствуют, что высокое содержание GPIIb-IIIa связано с повышением активности агрегации тромбоцитов и ведет к снижению эффективности торможения агрегации аспирином [44].

Среди ферментов, участвующих в биораспределении АСК в организме важную роль играют ферменты уридин-дифосфат (УДФ) — глюкуронозилтрансфераза (аллель UGT1A6), цитохром P450 (CYP2C9) и средне цепочечная жирная кислота: кофермент А (КоА) лигаза (ACSM2). Гены UGT1A6, CYP2C9 и ACSM2 являются полиморфными, также как PTGS1 и PTGS2, гены, кодирующие ферменты циклооксигеназ ЦОГ1 и ЦОГ2, соответственно. В обзоре анализируется важность генетических вариаций ферментов, участвующих в метаболизме и проявлении эффектов аспирина, а также общие полиморфизмы, связанные с резистентностью к АСК. Авторы рассматривают вероятность гипотезы о генетических факторах, связанных с изменением ответа на аспирин. Основными полиморфизмами, связанными с метаболизмом АСК в организме являются rs2070959, rs1105879 и rs6759892 для гена UGT1A6, rs1133607 для ACSM2 гена, и rs1799853, rs1057910, rs28371686, rs9332131 и rs28371685 для гена CYP2C9. Что касается проявлений эффектов аспирина, то основные полиморфизмы гена PGTS1: rs3842787 и rs5789 характерны для европейцев, а rs3842789 и rs3842792 характерны для африканцев. Авторы полагают, что для гена PTGS2 несинонимичные единичные нуклеотидные мутации маловероятны из-за влияния

транскрипционных и посттранскрипционных факторов. Комбинированное обследование на вышеупомянутые полиморфизмы и полиморфизмы других генов, связанных с резистентностью к АСК, дает отличный инструмент для выявления лиц с высоким риском аспирина-резистентности, полагают авторы [45].

Существуют работы, посвященные распространенности полиморфизмов генов среди различных популяций. Исследовали вариабельность повторов нуклеотидов СС генотипа и полиморфизмы тромбоцитарных рецепторов GPIIb/IIIa среди 300 здоровых китайских респондентов и 110 китайских пациентов после МИ северо-восточного региона Китая с помощью оптической агрегометрии. Только три аллеля GPIIb/IIIa, а именно, В, С и D, были обнаружены в северо-восточном регионе Китая. Тип А не был найден. Генотип СС гена GPIIb/IIIa появляется у лиц более чувствительных к блокирующему действию низких доз аспирина [46].

Проведены исследования среди 323 некурящих, не принимающих медицинские препараты, здоровых волонтеров в возрасте ~22 лет из Китая на предмет частоты распространения полиморфизмов гена кодирующего ЦОГ-1 (A-842G and C50T), GPIIb/IIIa (PLA1/A2) и пуриnergический рецептор P2Y (P2Y1) [47]. Было показано что ЦОГ-1—842G, C50T и GPIIb/IIIa PLA1/A2 полиморфизмы редки в популяции китайцев. Важно отметить, что наличие 893СС генотипа пуриnergического рецептора определяло ослабленный эффект аспирина у здоровых китайских добровольцев.

В исследовании, посвященном изучению полиморфизма PEAR1-рецептора (рецептор тромбоцитарно-эндотелиальной агрегации), участвовали 1486 предположительно здоровых волонтеров из двух поколений семей с анамнезом ранних ССС. Среди обследуемых 62% белокожих и 38% афроамериканцев. Измерялась агрегация тромбоцитов, индуцированная коллагеном, эпинефрином и АДФ после 2-недельного приема аспирина в дозе 81 мг/сут. С-аллель единичного нуклеотидного полиморфизма rs2768759 [A/C] расположенного в зоне промотора гена, была общей для белокожих и нераспространенной среди афроамериканцев (частота аллелей 70,2% vs 17,7%). С-аллель была сопряжена в обеих этнических группах с повышенной агрегацией тромбоцитов на любой агонист. Вероятно, PEAR1 играет важную роль в агонист-индуцированной агрегации тромбоцитов и в ответе на прием аспирина [48].

Обращают внимание, что Р (A1/A2) полиморфизм в первую очередь влияет на агрегацию тромбоцитов с моноцитами у мужчин, данный эффект не наблюдается у женщин и если понять механизм этого явления,

то можно выяснить пути полиморфизма изменяющие функцию тромбоцитов в присутствии аспирина. Исследование проводилось методом проточной цитометрии среди 45 пациентов с заболеванием периферических артерий принимавших 75 мг/сут. аспирина [49].

Очевидно, что в разгадке генетических, клеточных, клинических причин резистентности тромбоцитарных рецепторов к антиагрегационным препаратам, и в частности к АСК, мировая наука находится еще в самом начале пути.

Вместе с тем можно предполагать, что одним из объяснений недостаточно эффективной профилактики сердечно-сосудистой смертности является генетически обусловленная резистентность к АСК. Вместе с тем, ряд исследований генов ЦОГ-1; гликопротеиновых рецепторов: GPIIb/IIIa, GPIIb/IIIa, GPIIb/IIIa, GPIIb/IIIa; АДФ-рецепторов: P2Y1, P2Y12 предлагают противоречивые данные об их влиянии на аспирина-резистентность и причины сердечно-сосудистой смертности. Наибольшее число исследований, подтверждающих ассоциацию генетических полиморфизмов резистентности к АСК и сердечно-сосудистой смертности, посвящено полиморфизму гена GPIIb/IIIa рецепторов PLA1/A2.

Противоречивые данные в определенной степени обусловлены тем, что методы лабораторной диагностики агрегации тромбоцитов до сих пор не стандартизированы. Отсутствие стандартизации между лабораторными методами увеличивает гетерогенность результатов получаемых разными авторами и уменьшает шансы найти генетическую связь. Необходима стандартизация методов для измерения и определения резистентности к АСК.

Несомненно, ССЗ влияют на агрегацию тромбоцитов и, чтобы выявить генетически обусловленную аспирина-резистентность в проводимые исследования необходимо включать здоровых лиц и пациентов с наименьшим числом сопутствующих заболеваний.

В настоящее время число опубликованных исследований недостаточно для определения зависимости распространенности аспирина-резистентности от пола, этнической принадлежности, возраста. Эти факторы должны быть приняты во внимание в будущих исследованиях, чтобы однозначно ответить на вопрос, может ли генетическая этиология частично объяснить феномен резистентности к АСК.

Дальнейшие исследования, необходимы, для того чтобы понять механизмы, лежащие в основе резистентности к АСК, т.к. такое понимание будет способствовать решению проблемы по уменьшению риска развития неблагоприятных ССС.

Литература

1. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373 (9678): 1849–60.
2. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, et al. Aspirin 'resistance' and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 195–8.
3. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al. Association of Laboratory-Defined Aspirin Resistance With a Higher Risk of Recurrent Cardiovascular Events. *Arch Intern Med* 2007; 167 (15): 1593–9.
4. Petreñas CL, Yubero GC. Resistance to aspirin: Prevalence, mechanisms of action and association with thromboembolic events. A narrative review. *Fam Hosp* 2010; 34 (1): 32–43.
5. Dussallant G, Zapata M, Fardella P, et al. Frequency and characteristics of aspirin resistance in Chilean cardiovascular patients. *Rev Med Chile* 2005; 133 (4): 409–17.
6. Friend M, Vucenik I, Miller M. Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. *BMJ* 2003; 326 (7380): 82–3.
7. Feher G, Koltai K, Papp E, et al. Aspirin resistance: Possible roles of cardiovascular risk factors, previous disease history, concomitant medications and haemorrhological variables. *Drugs Aging* 2006; 23: 559–67.
8. Catella-Lawson F, Reilly M, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Eng J Med* 2001; 345: 1809–17.
9. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet* 2006; 367: 606–17.

10. Mansour K, Taher AT, Musallam KM, et al. Aspirin Resistance. *Adv. Hematol* 2009; PMID: 19960045.
11. Deliargyris EN, Boudoulas H. Aspirin Resistance. *Hellenic J Cardiol* 2004; 45: 1–5.
12. Mangalpally KK, Siqueiros-Garcia A, Vaduganathan M, et al. Platelet activation patterns in platelet size sub-populations: differential responses to aspirin in vitro. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 30 (3): 251–62.
13. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *JACC* 2008; 52 (9): 743–9.
14. Kunicki TJ, Williams SA, Nugent DJ, et al. Lack of association between aspirin responsiveness and seven candidate gene haplotypes in patients with symptomatic vascular disease. *Thromb Haemost* 2009; 101 (1): 123–33.
15. Goodman T, Ferro A, Sharma P. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66 (2): 222–32.
16. Frelinger AL, Furman MI, Linden MD, et al. Residual arachidonic acid-induced platelet activation via an adenosine diphosphate-dependent but cyclooxygenase-1- and cyclooxygenase-2-independent pathway: a 700-patient study of aspirin resistance. *Circulation* 2006; 113: 2888–96.
17. Meen O, Brosstad F, Khiabani H, et al. No case of COX-1-related aspirin resistance found in 289 patients with symptoms of stable CHD remitted for coronary angiography. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68 (3): 185–91.
18. Takahashi S, Ushida M, Komine R, et al. Platelet responsiveness to in vitro aspirin is independent of COX-1 and COX-2 protein levels and polymorphisms. *Thromb Res* 2008; 121 (4): 509–17.
19. Pettinella C, Romano M, Stuppia L, et al. Cyclooxygenase-1 haplotype C50T/A-842G does not affect platelet response to aspirin. *Thromb Haemost* 2009; 101 (4): 687–90.
20. Clappers N, Oijen MG, Sundaresan S, et al. The C50T polymorphism of the cyclooxygenase-1 gene and the risk of thrombotic events during low-dose therapy with acetyl salicylic acid. *Thromb Haemost* 2008; 100 (1): 70–5.
21. Andrioli G, Minuz P, Solero P, et al. Defective platelet response to arachidonic acid and thromboxane A (2) in subjects with PI (A2) polymorphism of beta (3) subunit (glycoprotein IIIa). *Br J Haematol* 2000; 110: 911–8.
22. Cooke GE, Liu-Stratton Y, Ferketich AK, et al. Effect of platelet antigen polymorphism on platelet inhibition by aspirin, clopidogrel, or their combination. *JACC* 2006; 47: 541–6.
23. Lepantalo A, Mikkelsen J, Resendiz JC, et al. Polymorphisms of COX-1 and GPVI associate with the antiplatelet effect of aspirin in coronary artery disease patients. *Thromb Haemost* 2006; 95: 253–9.
24. Lim E, Carballo S, Cornelissen J, et al. Dose-related efficacy of aspirin after coronary surgery in patients with PI (A2) polymorphism (NCT00262275). *Ann Thorac Surg* 2007; 3: 134–8.
25. Dropinski J, Musial J, Sanak M, et al. Antithrombotic effects of aspirin based on PLA1/A2 glycoprotein IIIa polymorphism in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2007; 119: 301–3.
26. Morawski W, Sanak M, Cisowski M, Szczeklik M, et al. Prediction of the excessive perioperative bleeding in patients undergoing coronary artery bypass grafting: role of aspirin and platelet glycoprotein IIIa polymorphism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 791–6.
27. Stepien E, Szuldrzynski K, Branicka A, et al. The thrombin generation is associated with the PLA1/A2 beta3, integrin polymorphism in aspirin-treated patients with coronary artery disease: a role of statins. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117: 33–40.
28. Undas A, Brummel K, Musial J, et al. PI (A2) polymorphism of beta (3) integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury. *Circulation* 2001; 104: 2666–72.
29. Fontana P, Noll S, Reber G, et al. Biological effects of aspirin and clopidogrel in a randomized cross-over study in 96 healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 813–9.
30. Lev EI, Patel RT, Guthikonda S, et al. Genetic polymorphisms of the platelet receptors P2Y (12), P2Y (1) and GP IIIa and response to aspirin and clopidogrel. *Thromb Res* 2007; 119 (3): 355–60.
31. Goodman T, Sharma P, Ferro A. The genetics of aspirin resistance. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 826–34.
32. Lordkipanidze M, Pharand C, Schampaert E, et al. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007; 28: 1702–8.
33. Abderrazek F, Chakroun T, Addad F, et al. The GPIIIa PIA polymorphism and the platelet hyperactivity in Tunisian patients with stable coronary artery disease treated with aspirin. *Thromb Res* 2010; 125 (6): 265–8.
34. Syros G, Mehran R, Weisz G, et al. Role of PLA2 polymorphism on clinical events after percutaneous coronary intervention. *Acute Card Care* 2009; 11 (2): 88–91.
35. Le Hello C, Morello R, Lequerrec A, et al. Effect of PIA1/A2 glycoprotein IIIa gene polymorphism on the long-term outcome after successful coronary stenting. *Thromb J* 2007; 5: 19.
36. Su G, Wang Z, Ding Y. Association of the platelet membrane glycoprotein I a C807T gene polymorphism with aspirin resistance. *J Huazhong. Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2007; 27 (6): 664–7.
37. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, et al. Role of glycoprotein Ia gene polymorphisms in determining platelet function in myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention on dual antiplatelet treatment. *Atherosclerosis* 2008; 196 (1): 341–8.
38. Zytewicz M, Gielwanowska L, Wojtasińska E, et al. Resistance to acetylsalicylic acid in patients after ischemic stroke. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118 (12): 727–33.
39. Gonzalez-Conejero R, Rivera J, Corral J, et al. Biological assessment of aspirin efficacy on healthy individuals: heterogeneous response or aspirin failure? *Stroke* 2005; 36 (2): 276–80.
40. Pamukcu B, Ofiaz H, Onur I, et al. Impact of genetic polymorphisms on platelet function and aspirin resistance. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21 (1): 53–6.
41. Bernardo E, Angiolillo DJ, Ramirez C, et al. Lack of association between gene sequence variations of platelet membrane receptors and aspirin responsiveness detected by the PFA-100 system in patients with coronary artery disease. *Platelets* 2006; 17 (8): 586–90.
42. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Lack of association between the P2Y12 receptor gene polymorphism and platelet response to clopidogrel in patients with coronary artery disease. *Thrombosis research* 2005; 116 (6): 491–7.
43. Godeneche G, Sorel N, Ragot S, et al. Stroke and aspirin non-responder patients: relation with hypertension and platelet response to adenosine diphosphate. *Platelets* 2009; 20 (7): 471–7.
44. Khaspekova SG, Sirotkina OV, Shimanova IV, et al. Variations in glycoprotein IIb-IIIa (alphaIIb/beta3-integrin) content in healthy donors. Influence on platelet aggregation activity and efficacy of aspirin action. *Biomed Khim* 2008; 54 (3): 361–71.
45. Agúndez JA, Martínez C, Pérez-Sala D, et al. Pharmacogenomics in aspirin intolerance. *Curr Drug Metab* 2009; 10 (9): 998–1008.
46. Jin YY, Yu GZ, Wang Y, et al. Variable number of tandem repeats polymorphism of platelet glycoprotein Ib alpha in Chinese people and CC genotype with aspirin sensitivity in patients with cerebral infarction. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34 (2): 239–43.
47. Li Q, Chen BL, Ozdemir V, et al. H. Frequency of genetic polymorphisms of COX1, GPIIIa and P2Y1 in a Chinese population and association with attenuated response to aspirin. *Pharmacogenomics* 2007; 8 (6): 577–86.
48. Herrera-Galeano JE, Becker DM, Wilson AF, et al. A Novel Variant in the Platelet Endothelial Aggregation Receptor-1 Gene is Associated with Increased Platelet Aggregability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28 (8): 1484–90.
49. McCaslin J, Ashour H, Bhattacharya V, et al. Increased platelet-monocyte aggregation in male claudicants with the PI (A1/A2) polymorphism of Gp IIb/IIIa. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36 (2): 132–7.

Современные рекомендации по стратификации риска и профилактике внезапной сердечной смерти у больных гипертрофической кардиомиопатией (по материалам рекомендаций Американского колледжа кардиологии / Американской ассоциации сердца 2011)

Привалова Е. В.¹, Каплунова В. Ю.², Хабарова Н. В.², Шакарьянц Г. А.¹, Беленков Ю. Н.¹

¹ГБОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова,

²Научно-исследовательский отдел НОК центр “Метаболический синдром” НИЦ Минздрава России. Москва, Россия

Одним из вариантов течения гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) является внезапная сердечная смерть (ВСС). Стратификация риска развития ВСС является важнейшим этапом в определении тактики ведения больного ГКМП. Своевременное назначение профилактической терапии больным с высоким риском ВСС является единственным способом спасти их жизнь. Клинический опыт свидетельствует о том, что стратификация риска ВСС является достаточно эффективным алгоритмом для решения вопроса о необходимости проведения профилактическо-

го лечения, которое должно быть индивидуально в зависимости от уровня риска каждого больного.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, стратификация риска внезапной сердечной смерти, профилактика внезапной сердечной смерти, кардиовертер-дефибриллятор.

Поступила: 24/01–2013

Принята к публикации 05/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (1): 73–79

Current recommendations on risk stratification and sudden cardiac death prevention in patients with hypertrophic cardiomyopathy (based on the 2011 recommendations by the American College of Cardiology / American Heart Association)

Privalova E. V.¹, Kaplunova V. Yu.², Khabarova N. V.², Shakaryants G. A.¹, Belenkov Yu. N.¹

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, ²Metabolic Syndrome Research Centre. Moscow, Russia

One of the clinical scenarios of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is sudden cardiac death (SCD). The stratification of SCD risk is the key component of defining the therapeutic strategy in HCM patients. Timely preventive treatment is the only life-saving intervention in patients with high SCD risk. The available clinical evidence suggests that SCD risk stratification is an effective algorithm for determining the need for preventive treatment. The

latter should be individualised, based on the risk levels in each patient.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, stratification of sudden cardiac death risk, sudden cardiac death risk prevention, cardioverter defibrillator.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (1): 73–79

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является самым распространенным вариантом КМП, которая встречается с частотой 0,02% [1]. Течение ГКМП может осложняться развитием разнообразных нарушений ритма — суправентрикулярной и желудочковой экстрасистол, пароксизмальной суправентрикулярной и желудочковой тахикардией (ЖТ), нарушениями проводимости, фибрилляцией предсердий (ФП) и желудочков (ФЖ), тромбозами, инфекционным эндокардитом, инфарктом миокарда (ИМ), кардиогенным шоком, острым нарушением мозгового кровообращения. Одним из вариантов течения ГКМП является внезапная сердечная смерть (ВСС). Желудочковые тахикардии, которые возникают в результате первичной электрической нестабильности миокарда, определяются как основной меха-

низм ВСС при ГКМП. Субстратом для электрической нестабильности служит неоднородная структура миокарда — наличие ишемии миокарда, а также гипертрофии, дезорганизации мышечных волокон, полей фиброза, которые создают условия для возникновения феномена re-entry. Провоцирующим фактором для возникновения ВСС может быть интенсивная физическая нагрузка (ФН), например, у спортсменов во время соревнований. ГКМП — одна из основных причин ВСС лиц <50 лет и спортсменов. До 36% случаев ВСС обусловлено не выявленной или скрыто протекающей ГКМП. До появления автоматических кардиовертеров-дефибрилляторов (КД) ежегодная смертность больных, страдающих ГКМП, в результате ВСС составляла 3–6% для детей и подростков, и 2–4% для взрослых [2].

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8–903–681–96–98

E-mail: ev_privalova@mail.ru

[Привалова Е. В.* — д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Каплунова В. Ю. — д. м. н., гл. н. с., Хабарова Н. В. — к. м. н., ст. н. с., Шакарьянц Г. А. — аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Беленков Ю. Н. — д. м. н., проф., член-корр. РАН, академик РАМН, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета].

В 2003г был создан Международный комитет American College of Cardiology/European Society of Cardiology (ACC/ESC), объединивший американских и европейских экспертов по ГКМП, и издано сообщение, суммировавшее основные положения, включая стратегию лечебных мероприятий и стратификацию риска ВСС [3]. В 2011г ACC Foundation/American Heart Association (ACCF/АНА) опубликовали свои рекомендации по диагностике и лечению ГКМП, которые концептуально мало отличаются от предшествующих рекомендаций, однако некоторые проблемы получили в них детализацию и расширение [4].

Факторы риска (ФР) и стратификация риска ВСС у больных ГКМП в клинической практике

Определение риска развития ВСС складывается из выявления отдельных факторов и определения их значимости у каждого конкретного пациента. Наличие нескольких ФР позволяет отнести пациента к определенным клиническим подгруппам, определить риск развития ВСС во времени и, в конечном итоге, определяет оптимальную тактику профилактических мероприятий.

Современная стратегия ведения больных ГКМП предполагает выделение группы высокого риска возникновения ВСС для пристального наблюдения за ними и имплантации им КД (ИКД) в качестве первичной профилактики ВСС.

Согласно рекомендациям ACC/ESC 2003 и ACCF/АНА 2011г по ведению больных ГКМП, ФР ВСС делятся на основные и вероятные (таблица 1).

Основные ФР ВСС

У пациентов с ГКМП, перенесших ВСС или устойчивую ЖТ (УЖТ), определяется самый высокий риск для последующих аритмогенных событий. Вероятность повторения ВСС в этой группе достигает 10% в год [5], и, соответственно, эти критерии являются самыми мощными при стратификации риска.

Семейный анамнез ВСС

Наличие указаний на развитие ВСС в молодом возрасте у членов семьи больного также считается общепризнанным ФР. Тщательное изучение семейного анамнеза может рассматриваться как эквивалент генетического тестирования [6]. Несмотря на очевидную значимость семейного анамнеза, не во всех исследованиях была обнаружена достоверная связь между наличием случаев ВСС в семье больного и увеличением индивидуального риска ее развития [7]. Это может быть обусловлено рядом причин. Подтверждение семейного характера заболевания возможно лишь при непосредственном обследовании родственников больного или их генетическом тестировании, что не всегда осуществимо. Чаще приходится ограничиваться опросом, с помощью которого бывает трудно

определить точное количество пораженных родственников или причину их смерти [8]. Таким образом, подобно другим ФР семейный анамнез,отягощенный по ВСС, имеет низкую положительную и высокую отрицательную прогностическую ценность [9].

Синкопальные состояния

Синкопальные состояния являются маркером прогрессирующего течения ГКМП и единственным клиническим фактором, используемым при стратификации риска ВСС [10]. Жизнеугрожающие аритмии как причина синкопальных состояний должны быть исключены в первую очередь. Подобные обмороки следует рассматривать как эквивалент ВСС [11]. Таким образом, наличие у больного синкопальных состояний требует проведения тщательного обследования, направленного на поиск возможных причин их развития. Однако в клинической практике их удается выявить лишь не более чем у 30% больных ГКМП.

Наличие у больного ГКМП только синкопальных состояний обладает относительно низкой положительной прогностической ценностью. Для повышения прогностической значимости этого ФР следует учитывать возраст больного. Развитие обмороков у пациентов молодого возраста, по всей видимости, является тревожным клиническим признаком, ассоциированным с высоким риском ВСС [12]. При стратификации риска следует активно выявлять и другие факторы (семейный анамнез), позволяющие увеличить точность прогнозирования развития этого грозного осложнения [13].

Выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка

Выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) (толщина стенки ≥ 30 мм) является самостоятельным и независимым предиктором неблагоприятного прогноза для пациентов с ГКМП. Наличие этого фактора приводит к более чем четырехкратному возрастанию риска развития ВСС. Среди больных с выраженной ГЛЖ, как правило, преобладают пациенты молодого возраста, у которых клиническая симптоматика часто отсутствует, или выражена минимально. У пациентов более старших возрастных групп (>50 лет), выраженную ГЛЖ обнаруживают значительно реже, как правило, не более чем в 0,5% случаев. Однако устойчивой взаимосвязи между возрастом больного с выраженной ГЛЖ и риском развития ВСС выявлено не было ($p=0,13$) [14]. Было показано, что тяжесть прогноза больных ГКМП прямо коррелирует с толщиной стенки ЛЖ. Пациенты с умеренной степенью гипертрофии миокарда (толщина стенки <20 мм) имеют низкий риск развития ВСС. У больных же с толщиной стенки ЛЖ ≥ 30 мм прогноз по развитию ВСС крайне неблагоприятен: ~20% в течение 10 лет и 40% в течение 20 лет [15]. Тем не менее, положительная про-

Таблица 1

Факторы риска ВСС

Основные ФР ВСС	Вероятные ФР ВСС
остановка сердца	ФП
спонтанная УЖТ	ишемия миокарда
семейный анамнез ранней ВС	обструкция ВТ ЛЖ
синкопальные состояния неясной этиологии	злокачественные мутации генов, ответственные за возникновение ГКМП
выраженная ГЛЖ ≥ 30 мм	интенсивная ФН (участие в соревнованиях)
патологическая реакция АД при ФН	аневризма верхушки ЛЖ
НУЖТ (≥ 3) при ЧСС ≥ 120 уд./мин по данным холтеровского мониторирования ЭКГ	

гностическая ценность этого ФР составляет не >20%, что свидетельствует о том, что большинство этих больных не умирают внезапно [16].

Патологическая реакция АД при ФН

У одной трети больных ГМКП имеется неадекватная реакция систолического артериального давления (САД) во время ФН — отсутствие увеличения, по крайней мере, на 20 мм рт.ст. или снижение, по крайней мере, на 20 мм рт.ст. во время ФН. Было установлено, что это является ФР ВСС. Два исследования показали однофакторную ассоциацию между этим показателем и риском развития ВСС [17]. Однако не ясно, как этот показатель связан с такими гемодинамическими эффектами, как увеличение динамической обструкции выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ) при ФН, которое может изменяться как в результате лекарственной терапии, так и хирургического лечения.

Неустойчивая ЖТ

Неустойчивая ЖТ (НУЖТ), присутствующая у ~20% больных ГМКП, является одним из ФР ВСС [6]. Результаты обсервационных исследований показали, что наличие этого ФР приводит к не более чем двукратному повышению риска развития ВСС. Следует отметить, что подобно синкопальным состояниям, прогностическая ценность НУЖТ значительно возрастает у больных молодого возраста, достигая пятикратного увеличения риска ВСС. У пожилых же пациентов с НУЖТ риск ВСС обычно не превышает 2–3%.

Таким образом, НУЖТ является чувствительным и специфичным маркером развития ВСС, с высокой отрицательной (97%) и низкой положительной (22%) прогностической ценностью только у молодых больных. Значимость этого ФР была доказана в проспективном исследовании, включившем в себя 169 больных с периодом наблюдения 3 года, в котором было показано, что ежегодная смертность больных ГМКП с НУЖТ составила ~8%.

Вероятные ФР ВСС

Ишемия миокарда

Ишемия миокарда у больных ГМКП является пусковым механизмом развития ВСС, приводя к развитию жизнеугрожающих аритмий [19]. Однако ее выявление и оценка представляют собой достаточно трудную задачу. Проведенные исследования показали, что в настоящее время не оправдано использование какого-либо маркера ишемии миокарда в качестве прогностического фактора ВСС.

Обструкция ВТЛЖ

Достоверной связи между наличием или отсутствием обструкции ВТЛЖ и риском развития ВСС у больных ГМКП не выявлено ($p=0,76$) [20]. Отсутствуют многоцентровые исследования, в которых было бы изучено влияние выраженности обструкции ВТЛЖ (>100 мм рт.ст.) на риск развития ВСС.

Генетические мутации

В начале 90-х годов стал развиваться новый подход в стратификации риска развития ВСС у больных ГМКП, который был основан на поиске мутаций генов белков саркомера, определяющих прогноз заболевания. Было показано, что некоторые мутации могут быть ассоциированы с высоким риском развития ВСС. К ним были отнесены мутации в гене тропонина Т (сTnT), некоторые мутации в гене тяжелой цепи β миозина (β МНС — Arg403Gln, Arg453Cys, Arg719Trp, Arg719Gln и Arg249Gln),

миозин связывающего протеина С (MYBPC3 — InsG791) и α тропомиозина (TM1 Asp175Asn). Тем не менее, существует ряд факторов, которые препятствуют широкому использованию ДНК диагностики в определении риска развития ВСС. Было установлено, что в семьях с одной и той же мутацией могут наблюдаться совершенно разные клинические варианты течения ГМКП. Например, в семье с мутациями в гене сTnT было зарегистрировано 8 случаев развития ВСС в возрасте <25 лет, при этом 8 членов из этой семьи, имеющих ту же самую мутацию, дожили до 70-летнего возраста [21].

В настоящее время, поиск мутаций остается достаточно трудоемким и дорогостоящим процессом. Это обуславливает его низкую доступность в современной клинической практике. Вероятность того, что данный пациент имеет одну из ранее установленных мутаций, ассоциированных с каким-либо прогнозом, является исключительно низкой. Следовательно, в настоящее время генетический скрининг не может рассматриваться как эффективный метод для стратификации риска развития ВСС у больных ГМКП.

Аневризма верхушки ЛЖ

У части больных ГМКП (распространенность ~2%) развивается тонкостенная верхушечная аневризма ЛЖ, связанная с рубцовыми изменениями, развившимися после перенесенных ИМ [22]. Развитие подобных аневризм у больных ГМКП рассматривается как предиктор неблагоприятного исхода заболевания, развития в последующем прогрессирующей сердечной недостаточности (СН), вплоть до летального исхода. Хотя данные по аневризмам ЛЖ при ГМКП ограничены, эту патологию необходимо учитывать в стратификации риска ВСС.

Эффективность системы стратификации риска ВСС у больных ГМКП была изучена во многих исследованиях, наиболее репрезентативным из которых является исследование, проведенное в Госпитале Святого Георгия (St George's Hospital Medical School), в Великобритании [23]. Результаты, полученные при стратификации риска развития ВСС, показали, что 50% пациентов ГМКП не имеют ни одного ФР, 25% имеют только один, в то время как у оставшихся больных можно выявить не менее 2 ФР. С увеличением количества ФР наблюдалось увеличение риска ВСС.

Таким образом, в приведенном выше исследовании было показано, что при наличии у больного 3 ФР — его 6-летняя выживаемость составляет лишь 36%, т.е. каждый третий больной в этой когорте умирает внезапно в течение ближайших 6 лет. Наличие ≥ 2 из вышеуказанных факторов было ассоциировано с 2–4% уровнем ежегодной смертности и оправдывало проведение первичной профилактики ВСС — ИКД [24]. Решение о проведении первичной профилактики ВСС у больных ГМКП с единственным ФР (уровень ежегодной смертности ~1%), требует индивидуального подхода. Необходимо оценивать значимость имеющегося ФР и возраст пациента. Например, выявление НУЖТ у молодых пациентов ГМКП вероятнее всего свидетельствует о целесообразности проведения профилактических мероприятий. У пожилых же пациентов использование превентивных мер требует обсуждения. В идеале, отсутствие ФР должно быть ассоциировано со 100% выживаемостью. Однако при проспективном исследовании больных ГМКП без ФР, было показано, что некоторые из них, тем не менее, умирали внезапно. Ретроспективный анализ показал, что

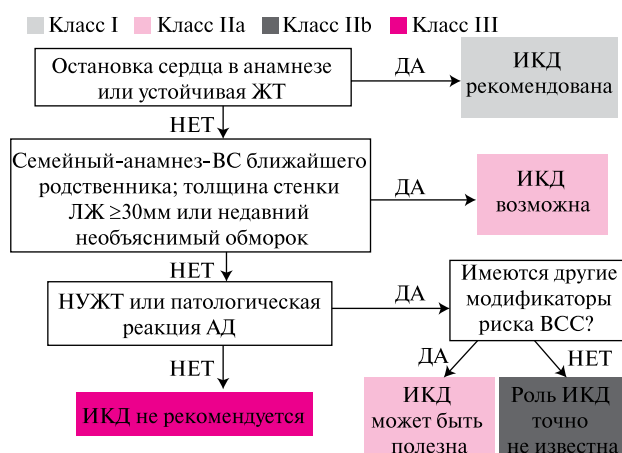


Рис. 1 Показания для имплантации КД (ИКД) при ГКМП.

у этих пациентов были признаки выраженной ишемии миокарда, а некоторые из них страдали сопутствующей ИБС. Таким образом, для констатации факта наличия у больного ГКМП благоприятного прогноза необходимо исключить не только ФР развития ВСС, но и ишемию миокарда, которая не обязательно может быть обусловлена только ГКМП [25].

Профилактика ВСС

В настоящее время доказано, что ИКД является единственным эффективным методом профилактики ВСС. Современная техника относительно проста в выполнении и не сопряжена с высоким риском развития осложнений, что определило широкое применение этого метода в клинической практике [26]. Эффективность КД в предупреждении развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий была доказана в основном при исследовании больных ИБС с высоким риском развития ВСС [27]. Результаты исследований показали улучшение прогноза и увеличение продолжительности жизни этих больных [28]. Преимущество КД над антиаритмической фармакотерапией при первичной и вторичной профилактике ВСС у больных ИБС было продемонстрировано в нескольких проспективных, рандомизированных исследованиях [27].

В настоящее время целями ИКД больным ГКМП является проведение первичной и вторичной профилактики ВСС. Вторичная профилактика ВСС подразумевает ИКД больным, уже перенесшим ВСС с успешной сердечно-легочной реанимацией или имеющим ее эквиваленты: УЖТ и/или ФЖ. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений целесообразность проведения вторичной профилактики ВСС у больных ГКМП [19]. Наибольшие проблемы представляет первичная профилактика, т.е. еще до развития ВСС или ее «предвестников».

Показания для ИКД больным ГКМП с целью первичной профилактики ВСС остаются поводом продолжающихся дискуссий. Некоторые исследователи, в частности в США, склоняются к целесообразности проведения первичной профилактики ВСС, даже при наличии единственного ФР, например, ВСС у близких родственников больного. Подобное отношение к проблеме привело к тому, что частота имплантаций КД больным ГКМП в клинических центрах США достигла 20%, и стала самой высокой в мире [29]. Другие авторы придерживаются более консервативных взглядов, рекомендуя проведение

этого профилактического мероприятия лишь при наличии ≥ 2 ФР [16,17]. Выбор тактики ведения больного, по-видимому, должен основываться на оценке индивидуального риска каждого конкретного пациента. Необходимо учитывать его возраст, а также значимость выявленных у него ФР развития ВСС. Однако несовершенство процесса стратификации риска ВСС и возможность развития осложнений, связанных с имплантацией электронных систем, в частности неоправданная активация КД при развитии доброкачественных нарушений ритма, заставляют тщательно взвешивать все имеющиеся аргументы за и против. Необходимо отметить, что отношение врача и пациента к ИКД, во многом определяемого менталитетом и религиозной конфессией населения, а также доступность этих устройств в соответствующей системе здравоохранения, может значительно варьировать. Согласно рекомендациям ACCF/ANA от 2011г, установка КД в качестве первичной профилактики ВСС имеет класс рекомендаций 2Б, а при проведении вторичной профилактики — класс I (рисунок 1) [4].

Эффективность КД у больных ГКМП была исследована в ретроспективном, многоцентровом исследовании, в которое были включены 128 больных ГКМП с имплантированным КД [19]. Период наблюдения за исследуемой группой составил в среднем ~ 3 лет. Адекватность работы КД оценивалась на основании сопоставления частоты активации устройства (дефибрилляция или антитахикардическая стимуляция) и развитием жизнеугрожающих нарушений ритма: ЖТ и/или ФЖ. Частота оправданных активаций устройства у больных ГКМП при вторичной профилактике ВСС составила 7–11% в год, а при первичной профилактике ~5%. В целом, в исследуемой группе оправданная активация КД была зафиксирована только у 25% больных, т.е. для сохранения жизни 1 пациента потребовалось проведение ИКД 4 больным. В то же самое время, в исследованиях по первичной профилактике ВСС у больных ИБС было показано, что это отношение приближалось к 11:11 [26]. Это свидетельствует об избыточности интервенционных вмешательств, которая, по всей видимости, отражает несовершенство используемой в настоящее время системы по стратификации риска ВСС у больных ГКМП. Яркими примерами этому с одной стороны может быть тот факт, что у ~50% пациентов с ГКМП удается выявить хотя бы один из ФР ВСС, что может объяснять избыточность проведения ИКД. С другой стороны было установлено, что до 5% больных ГКМП, умерших внезапно, не имело ни одного из известных ФР ВСС, что подчеркивает несовершенство имеющейся системы стратификации [17, 29].

Несмотря на кажущуюся нецелесообразность столь широкого использования КД у больных ГКМП по сравнению с пациентами, страдающими ИБС, оправданность проведения этой процедуры становится понятной при оценке периодов дожития этих групп больных. Пациенты с ИБС на момент проведения вмешательства, как правило, бывают старшего возраста (в среднем, ~65 лет), часто с тяжелой, прогрессирующей СН. Период дожития в этой группе вряд ли может составить >10 лет. В отличие от них, ИКД чаще проводится пациентам ГКМП молодого возраста без выраженной клинической симптоматики. В многоцентровом исследовании было показано, что средний возраст больных ГКМП на момент ИКД составил 40 лет, причем ~25% больных были <30 лет [19].

Таблица 2

Оценка допустимости рекреационных спортивных занятий и ФН для больных ГКМП

Уровень интенсивности	Оценка допустимости при ГКМП
Высокий	
Баскетбол	0
Стритбол	0
Бодибилдинг	1
Гимнастика	2
Хоккей с шайбой	0
Ракетбол/сквош	0
Скалолазание	1
Бег (спринт)	0
Лыжный спорт (скоростной спуск)	2
Лыжный спорт (по пересеченной местности)	2
Футбол	0
Теннис	0
Американский футбол	1
Виндсерфинг	1
Умеренная	
Бейсбол/софтбол	2
Велосипедный спорт	4
Пеший туризм	3
Умеренный пеший туризм	4
Мотоспорт	3
Бег трусцой	3
Парусный спорт	3
Серфинг	2
Плавание (в бассейне)	5
Теннис (в паре)	4
Беговая дорожка/велотренажер	5
Тяжелая атлетика (свободные веса)	1
Низкая	
Боулинг	5
Пешие прогулки	5
Гольф	5
Верховая прогулка	3
Подводное плавание с аквалангом	0
Катание на коньках	5
Подводное плавание с дыхательной трубкой	5
Тяжелая атлетика (несвободные веса)	4

Таким образом, в этой группе больных период дожития должен исчисляться десятилетиями. ИКД может дать возможность пациентам с ГКМП прожить несколько десятков лет и достичь нормальной (или почти нормальной) продолжительности жизни. Следовательно, ежегодную частоту активации имплантированного КД у больных ГКМП не следует сравнивать с таковой у пациентов с ИБС в абсолютных значениях, поскольку это бы привело к смещению и недооценке клинического значения ИКД пациентам молодого возраста [19, 28].

Как и любой метод лечения, ИКД имеет ряд осложнений, которые могут повлиять на принятие решения о целесообразности проведении этого вмешательства. Среди них можно выделить неоправданную активацию устройства, поломку или отсоединение электродов, и развитие вторичной инфекции. Дороговизна КД и необходимость постоянного обслуживания устройства может быть еще одним препятствием. В некоторых странах также существуют законодательные ограничения приме-

нения этого метода лечения. Не вызывает сомнений, что все эти ограничения должны быть тщательно взвешены при определении показаний к ИКД.

Таким образом, ИКД является эффективным и сохраняющим жизнь методом лечения при первичной и вторичной профилактике ВСС у больных ГКМП [30]. Пациентам, у которых проявление заболевания в большей степени ограничивается признаками электрической нестабильности миокарда, показана ИКД, которая может успешно предотвращать развитие жизнеугрожающих аритмий. Однако ИКД не следует рассматривать как метод лечения всех (или даже большинства) пациентов с ГКМП. Его применение должно быть ограничено относительно небольшой группой больных, имеющих высокий риск развития ВСС согласно современной стратификации риска.

Рекомендации по выбору типа КД

Более молодым пациентам с ГКМП, которым нужна ИКД, без необходимости стимуляции предсердий или

желудочков, однокамерные устройства подходят больше (класс Па, уровень доказательности В). Двухкамерные КД подходят для больших ГКМП с синусовой брадикардией и (или) пароксизмальной ФП (класс Па, уровень доказательности С), а также больным с повышенным градиентом давления в ВТЛЖ в покое >50 мм рт.ст. и выраженными симптомами СН (чаще всего пациентам >65 лет) (класс Па, уровень доказательности В) [4].

Рекомендации о приемлемости рекреационных (несоревновательных) спортивных занятий и ФН для больных ГКМП

Больным ГКМП можно участвовать в неинтенсивных соревновательных видах спорта [31, 32], а также в различных рекреационных видах спорта (класс Па, уровень доказательности С).

Несоревновательные виды спорта делятся на классы с высокой, умеренной и низкой нагрузкой и оцениваются по относительной шкале допустимости (от 0 до 5), от 0 до 1 балла — запрещенные или нерекомендуемые виды спорта; 4–5 баллов — возможно допустимые; и 2–3 балла — промежуточное звено, решение должно приниматься в каждом случае отдельно. Спортивные занятия с высокой, умеренной и низкой нагрузкой эквивалентны >6; 4–6 и <4 баллов.

Противопоказания

Пациенты с ГКМП не должны заниматься соревновательными видами спорта с интенсивной нагрузкой независимо от возраста, пола, расы, наличия или отсутствия обструкции ВТЛЖ, перенесенной операции по восстановлению межжелудочковой перегородки или профилактической ИКД [31] (уровень доказательности С).

Многие масштабные исследования, проводимые в США, указывают на то, что ГКМП является наиболее распространенной причиной ВСС у молодых спортсменов приблизительно водной трети случаев [32, 34]. Рекомендации Конференции АСС в Бетезде № 36 [31], а также ESC указывают на то, что риск ВСС увеличивается во время интенсивных занятий соревновательными видами спорта, а также предполагают, что прекращение такой интенсивный спор-

тивной нагрузки может уменьшить риск. Этот принцип является основанием для дисквалификации спортсменов с ГКМП из официальных видов спорта в старших классах средней школы и колледже [31]. Необходимо подчеркнуть, что эти консенсусные рекомендации для спортсменов, участвующих в соревнованиях, не относятся к тем, кто занимается несоревновательными, рекреационными видами спорта.

Общие рекомендации для легкой ФН у больных ГКМП должны соответствовать желаниям и возможностям человека, однако, преобладают определенные правила. Например, следует предпочесть занятия аэробикой изометрическим упражнениям. Пациенты с ГКМП должны избегать рекреационных спортивных соревнований. Резкое напряжение, при котором увеличивается частота сердечных сокращений (ЧСС), например, ускорение в стритболе, менее желательно, чем плавание или велосипедные прогулки. Наконец, таким пациентам следует избегать физической активности в экстремальных условиях окружающей среды — в жару, холод или при высокой влажности, при этом внимательно следить, чтобы не было обезвоживания. Подробные рекомендации для отдельных видов спорта представлены в таблице 2.

Идентифицируемые клинические маркеры успешно используются в стратификации риска ВСС при ГКМП, таким образом формируется когорт больных для профилактической ИКД. Тем не менее, применение существующего алгоритма стратификации риска ВСС у отдельных пациентов может быть весьма неоднозначно. Существует необходимость выявления дополнительных, более чувствительных и специфичных ФР. Кроме того, ВСС иногда развивается и у пациентов «с низким риском». Достигнуть существенного прогресса в эффективности стратификации риска ВСС и проведении первичной профилактики — ИКД, станет возможным только после получения результатов крупных исследований когорт больных ГКМП с подробным анализом клинических и генетических данных, включающих также информацию об образе жизни этих пациентов.

Литература

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 2006; 113: 1807–16.
2. Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ, et al. Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes. *Circulation* 2007; 115: 1643–55.
3. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2003; 24: 1965–91.
4. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2011; 25: e212–60.
5. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, et al. Implantable cardioverter defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007; 298: 405–12.
6. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374–450.
7. Elliott PE, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: Identification of high risk patients. *JACC* 2000; 36: 2212–8.
8. Coats CJ, Elliott PM. Current management of hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2008; 10 (6): 496–504.
9. Morales A, Cowan J, Dagua J, et al. Family history: an essential tool for cardiovascular genetic medicine. *Congest Heart Fail* 2008; 14 (1): 37–45.
10. Prasad K, Williams L, Campbell R, et al. Episodic syncope in hypertrophic cardiomyopathy: evidence for inappropriate vasodilation. *Heart* 2008; 94 (10): 1312–7.
11. Williams L, Frenneaux M. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and consequences for treatment. *Europace* 2007; 9 (9): 817–22.
12. Cotiga D, Ehler F, Sherrid M. Syncope, other risk factors, and the implantable defibrillator for sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy. *Anadolu Kardiyol Derg* 2006; 6 Suppl 2: 55–60.
13. Pezawas T, Stix G, Kastner J, et al. Implantable loop recorder in unexplained syncope: classification, mechanism, transient loss of consciousness and role of major depressive disorder in patients with and without structural heart disease. *Heart* 2008; 94 (4): e17.
14. Maron BJ, Piccininno M, Bernabo P, et al. Relation of extreme left ventricular hypertrophy to age in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 626–8.
15. Spirito P, Bellone P, Harris KM, et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1778–85.
16. Elliott PE, Gimeno Blanes JR, Mahon NG, et al. Relation between the severity of left ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2001; 357: 420–4.

17. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. JACC 2000; 36: 2212–8.
18. Cha YM, Gersh BJ, Maron BJ, et al. Electrophysiologic manifestations of ventricular tachyarrhythmias provoking appropriate defibrillator interventions in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Cardiovasc Electrophysiol 2007; 18 (5): 483–7.
19. Maron BJ, Shen W-K, Link MS, et al. Efficacy of the implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of deaths in patients with hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2000; 342: 365–73.
20. Elliott PM, Gimeno JR, Tomé MT, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J 2006; 27 (16): 1933–41.
21. Ackerman MJ, VanDriest SL, Ommen SR, et al. Prevalence and age-dependence of malignant mutations in the beta-myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy. JACC 2002; 39: 2042–8.
22. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2008; 118: 1541–9.
23. Margos PN, Schomburg R, Kynast J, et al. Termination of Ventricular Tachycardia with Antitachycardia Pacing after Ineffective Shock Therapy in an ICD Recipient with Hypertrophic Cardiomyopathy. Indian Pacing Electrophysiol J 2009; 9 (1): 64–70.
24. Sherrid MV, Daubert JP. Risks and challenges of implantable cardioverter-defibrillators in young adults. Prog Cardiovasc Dis 2008; 51 (3): 237–63.
25. Przybylski A, Malecka L, Pytkowski M, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy — dilemmas and difficulties. Kardiol Pol 2005; 63 (4): 391–7.
26. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002; 346: 877–83.
27. Maron BJ, Spirito P. Implantable defibrillators and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. J Cardiovasc Electrophysiol 2008; 19 (10): 1118–26.
28. Maron BJ, Estes NAM III, Maron MS, et al. Primary pre-vention of sudden death as a novel treatment strategy in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2003; 107: 2872–5.
29. Maron BJ, Maron MS, Lesser JR, et al. Sudden cardiac arrest in hypertrophic cardiomyopathy in the absence of conventional criteria for high risk status. Am J Cardiol 2008; 101 (4): 544–7.
30. Elliott P. Investigation and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Clin Med 2007; 7 (4): 383–7.
31. Maron BJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, et al. Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome. JACC 2005; 45: 1340–5.
32. Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH, et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26: 1422–45.
33. Maron BJ. Sudden death in young athletes. N Engl J Med 2003; 349: 1064–75.
34. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, et al. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006. Circulation 2009; 119: 1085–92.

Возможности применения препаратов ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца

Евдокимова А. Г., Евдокимов В. В.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. Москва, Россия

На протяжении 30 лет ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) играют ключевую роль в лечении артериальной гипертензии (АГ) и связанных с ней сердечно-сосудистых заболеваний. В обзоре представлены механизмы действия и органопротективные эффекты ИАПФ. Наиболее изученным и широко применяемым в мировой клинической практике является эналаприл. Проанализированы результаты исследований применения эналаприла при АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности, метаболическом синдроме у женщин в постменопаузе. Показано, что можно успешно и безопасно применять комбинированную антигипер-

тензивную терапию у больных ИБС и АГ с включением β -адреноблокатора небиволола в сочетании с эналаприлом и гидрохлоротиазидом (на примере препарата Берлиприл® Плюс).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, Берлиприл®, Берлиприл® Плюс.

Поступила: 15/02-2013

Принята к публикации 15/02-2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 80-87

Potential of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of patients with arterial hypertension and coronary heart disease

Evdokimova A. G., Evdokimov V. V.

A. I. Evdokimov Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

For the last 30 years, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have been playing a key role in the management of arterial hypertension (AH) and related cardiovascular disease. This review discusses the mechanisms of action and organo-protective effects of ACE inhibitors. Enalapril is the most extensively studied and widely used in the international clinical practice ACE inhibitor. The authors analyse the results of the studies on enalapril therapy in AH, coronary heart disease (CHD), chronic heart failure, metabolic syndrome, and postmenopause.

It has been demonstrated that the combination antihypertensive therapy with a β -adrenoblocker nebivolol, enalapril, and hydrochlorothiazide (such as Berlipril® Plus) is safe and effective in patients with AH and CHD.

Key words: arterial hypertension, coronary heart disease, angiotensin-converting enzyme inhibitors, Berlipril®, Berlipril® Plus.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (1): 80-87

Артериальная гипертензия (АГ) — многофакторное заболевание, характеризующееся стойким хроническим повышением артериального давления (АД) $>140/90$ мм рт.ст. В Российской Федерации (РФ) ~40% взрослого населения имеют повышенный уровень АД. АГ является главным фактором риска (ФР) основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической почечной недостаточности (ХПН), которые определяют высокую смертность [1, 2]. Поэтому, согласно рекомендациям ЕОАГ/ЕОГ и рекомендациям Российского медицинского общества по АГ и ВНОК (2010), основной задачей практикующего врача является снижение АД до целевых уровней: $<140/90$ мм рт.ст. и $<130/80$ мм рт.ст. при наличии ХПН [1, 2]; обеспечение органопротекции и уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Согласно результатам крупных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований нормализация АД снижает риск развития смертельного и несмертельного МИ на 42%, смертность от ССЗ — на 21%, смертность от всех причин (ОС) — на 14% [2]. Однако во всем мире отмечается, что достаточный контроль АД осуществляется у $<30\%$ больных АГ. По данным Р.Г. Оганова и М.Г. Бубновой (2009) в России эффективно лечат АГ только у 13,5% женщин и 9,4% мужчин.

Важной задачей в лечении больных АГ является защита от поражения органов-мишеней (ПОМ), в т.ч. необходимо:

- уменьшить гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) и улучшить его диастолическую функцию,
- снизить микро- (МАУ) и макроальбуминурию и предотвратить наступление ХПН;

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (495) 196-17-92

E-mail: aevdokimova@rambler.ru

[Осипова И. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом военно-полевой терапии, иммунологии и аллергологии, Пырикова Н. В. — к.м.н., врач-терапевт, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом военно-полевой терапии, иммунологии и аллергологии, Антропова О. Н. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом военно-полевой терапии, иммунологии и аллергологии, Зальцман А. Г. — к.м.н., главный врач, Мирошниченко А. И. — врач-терапевт, Курбатова И. И. — зав. поликлиники № 1].

- замедлить развитие стенозирующего повреждения сосудов и предотвратить развитие МИ; ИМ, ХСН, ХПН, внезапной сердечно-сосудистой смерти (ВСС).

Наиболее характерным поражением сердца при АГ является ГЛЖ, которая диагностируется у 30–60% больных АГ и является независимым, негативным прогностическим фактором развития ССЗ и смертности. Результаты Фремингемского исследования показали, что ГЛЖ сопряжена с 5-кратным увеличением смертности в течение 5 лет заболевания. Если выявленная ГЛЖ при эхокардиографии (ЭхоКГ) через 6 лет увеличилась на 1 мм, то риск смертельных осложнений увеличивается в 7 раз.

Согласно результатам фармакоэпидемиологического исследования АГ в РФ (Пифагор-III — Первое Исследование Фармакоэпидемиологии Артериальной Гипертензии, Ограниченного Россией), на первом месте по числу назначений антигипертензивных препаратов (АГП) (33%) находятся ингибиторы ангиотензин-превращающих ферментов (ИАПФ). Основная доля среди ИАПФ принадлежит эналаприлу (44%). Вторую часть ИАПФ в основном составляют лизиноприл, периндоприл, фозиноприл, каптоприл.

История создания первого ИАПФ начинается с 1975г, когда был синтезирован первый препарат этой группы — каптоприл. В 1980г был разработан новый класс ИАПФ — карбоксильный дипептид — эналаприл. В настоящее время в России применяется ~15 препаратов, и химическая классификация ИАПФ представлена следующим образом.

- Содержащие SH-группу: каптоприл, зофеноприл.
- Содержащие карбоксиалкильную группу: эналаприл, квинаприл, рамиприл, периндоприл, трандолаприл, бенazeприл, спираприл, цилазаприл, лизиноприл.
- Содержащие фосфинильную группу: фозиноприл.

Фармакокинетическая классификация и основные фармакокинетические параметры ИАПФ представлены в таблицах 1, 2.

Большинство ИАПФ элиминируется через почки, и только 4 препарата имеют два пути выведения (через печень и почки) — зофеноприл, фозиноприл, трандолаприл, спираприл. Таким образом, для пациентов с заболеваниями печени актуально назначение препарата с почечной экскрецией.

Основной механизм действия ИАПФ заключается в блокировании синтеза ангиотензина II (АТ II), который оказывает мощное вазоконстрикторное действие, повышает активность симпатно-адреналовой системы (САС), стимулирует образование альдостерона с последующей задержкой Na^{++} и воды. На фоне приема ИАПФ активируется калликреин-кининовая система с замедлением инактивации брадикинина, что приводит к снижению риска ССЗ.

I. Кардиопротективные эффекты ИАПФ:

- снижение пред- и постнагрузки,
- уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) — снижение давления в легочной артерии (ДЛА),
- уменьшение объема и массы ЛЖ,
- замедление процессов ремоделирования ЛЖ,
- повышение фракции выброса (ФВ) ЛЖ при длительном применении без оказания существенного

влияния на минутный объем (МО) и частоту сердечных сокращений ЧСС),

— антиаритмическое действие.

II. Нейрогуморальные эффекты:

- уменьшение уровня АТ II,
- снижение уровня альдостерона, адреналина, норадреналина и вазопрессина,
- повышение концентрации ренина.

III. Антипролиферативные эффекты:

— ИАПФ наиболее эффективны в плане влияния на регресс ГЛЖ, что доказано результатами мета-анализа 109 исследований, которые продемонстрировали уменьшение степени ее выраженности на 13–25%. Предполагают, что ИАПФ вызывают регресс ГЛЖ благодаря следующим механизмам:

- уменьшение постнагрузки в результате снижения АД;
- снижение уровня АТ II приводит к сокращению симпатикотонии и образования коллагена;
- уменьшение пролиферации фибробластов за счет ингибирования гидролиза N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролина (Peng H, et al. 2005).

IV. Вазопротективные эффекты:

- уменьшение явлений эндотелиальной дисфункции (ЭД) за счет снижения вазоконстрикции, повышения выработки оксида азота (NO);
- прямое антиатерогенное, антипролиферативное и антимиграционное действие в отношении гладкомышечных клеток (ГМК), моноцитов, нейтрофилов, приводящее к улучшению функции эндотелия; антитромбоцитарный эффект, усиление эндогенного фибринолиза, приводящие к улучшению податливости артерий и их тонуса.

V. Нейропротективные эффекты.

Механизм повреждения почек при АГ сложен. Предполагается, что в условиях внутриклубочковой гипертензии резко возрастает фильтрация белка через базальную мембрану, повреждаются эндотелий, подоциты, повышается выброс цитокинов и других растворимых медиаторов, приводящих в итоге к развитию фиброзной ткани в почках. Ключевая роль в этом принадлежит АТ II, в присутствии которого усиливается клеточная пролиферация, воспалительные процессы и накопление мезангиального матрикса (Есаян А.М., 2001). По сравнению с другими АГП, ИАПФ обладают несомненными преимуществами. В результате их применения снижается тонус эфферентной артериолы, увеличивается отток крови из клубочков, уменьшается давление в петлях капилляров клубочков независимо от уровня снижения системного АД.

Уменьшение содержания АТ II предотвращает развитие гипертрофии клубочков, восстанавливает нарушенную проницаемость базальной мембраны клубочков, предотвращает накопление макромолекул в мезангиуме и пролиферацию мезангиального матрикса, при этом подавляется образование альдостерона, которому в последнее время придается существенное значение в прогрессировании ХПН.

Таким образом, снижается внутриклубочковое давление, уменьшается протеинурия, увеличивается почечный плазматок, уменьшается почечное сосудистое сопротивление, увеличивается выделение Na^{+} - и снижение K^{+} -уреза, отмечается рост общего диуреза.

Таблица 1

Фармакокинетическая классификация ИАПФ*

Класс I — липофильные ИАПФ (содержат активную форму действующего вещества)		
Каптоприл		
Алацеприл		
Фентиаприл		
Класс II — липофильные ИАПФ (содержат действующее вещество в виде пролекарства)		
Подкласс IIA — почечная элиминация (>60%)	Подкласс IIB — двойной путь элиминации	Подкласс IIC — печеночная элиминация (>60%)
Беназеприл	Моэксиприл	Темокаприл
Делаприл	Спираприл	Трандолаприл
Зофеноприл	Фозиноприл	
Квинаприл		
Периндоприл		
Рамиприл		
Цилазаприл		
Эналаприл		
Класс III — гидрофильные препараты		
Лизиноприл		
Церонаприл		

Примечание: * — Д. В. Преображенский, И. Д. Вышинская, 2009.

Таблица 2

Основные фармакокинетические параметры ИАПФ*

Препарат	Биодоступность, %	Активное вещество	Связывание с белками, %	T 1/2, ч	Основной путь выведения
Беназеприл	17–28 (37)	Беназеприлат	95–97	10–11 (21–22)	Почки
Зофеноприл	70–78	Зофеноприлат	88	4,5 (6)	Почки+Печень
Каптоприл	65–70 (75–91)	Каптоприл	23–31	2–6 (2)	Почки
Квинаприл	30–50 (60)	Квинаприлат	95–97	1–3	Почки
Лизиноприл	6–60 (25)	Лизиноприл	5–10 (0)	7–13 (12)	Почки
Моэксиприл	22	Моэксиприлат	50–72 (50)	10	Почки+Печень
Периндоприл	60–80 (65)	Периндоприлат	20	27–53 (>24)	Почки
Рамиприл	55–65 (>50)	Рамиприлат	56	23–48 (8–14)	Почки+Печень
Спираприл	28–69 (50)	Спираприлат	89 (35)	40 (1,6)	Почки+Печень
Трандолаприл	40–60	Трандолаприлат	80–95	16–24	Почки+Печень
Фозиноприл	32–36 (36)	Фозиноприлат	95–98	12–15 (12)	Почки+Печень
Цилазаприл	45–75 (52)	Цилазаприлат	-	8–25 (10)	Почки
Эналаприл	40–60 (60)	Эналаприлат	50–60	2–11 (11)	Почки

Примечание: * — Д. В. Преображенский, И. Д. Вышинская, 2009.

По современным представлениям, предполагается, что почечная вазодилатация может быть связана с увеличением внутривенной концентрации кининов из-за уменьшения их деградации при применении ИАПФ.

VI. Фибринолитическая система и ИАПФ.

Способность ИАПФ снижать уровень АТ II приводит к уменьшению синтеза ингибитора активатора плазминогена I и подавлению агрегации тромбоцитов. Повышение образования брадикинина приводит к стимулированию активатора тканевого плазминогена, что также способствует нормализации фибринолитической активности крови.

VII. Антиатеросклеротические эффекты.

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что применение ИАПФ замедляет атеросклеротический процесс за счет снижения образования АТ II, повышает уровень брадикинина и NO, что способствует улучшению эндотелиальной функции. Анализ клинических исследований, проведенных с участием >30 тыс. пациентов: HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), PEACE

(Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition), PHYLLIS (Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study) продемонстрировал, что ИАПФ при наличии атеросклероза приводили к достоверному снижению смертности и замедлению развития атеросклеротических процессов.

Несомненным достоинством ИАПФ является их метаболическая нейтральность: при их применении не ухудшается липидный спектр, не повышается уровень мочевой кислоты (МК), снижается инсулинорезистентность (ИР) у больных с метаболическим синдромом (МС). Поэтому ИАПФ с успехом применяются при АГ у лиц любого возраста и пола, с дислипидемией (ДЛП), нарушением углеводного и пуринового обменов, ишемической болезнью сердца (ИБС), после перенесенного ИМ, при дисфункции ЛЖ, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астме (БА), атеросклерозе сосудов нижних конечностей.

Особенности лечения АГ у отдельных групп больных представлены достаточно подробно в Национальных клинических рекомендациях ВНОК. Хотелось бы еще раз обсудить наиболее значимые коморбидные состояния, когда терапия ИАПФ играет ведущую роль.

Артериальная гипертензия и сахарный диабет

Уровень заболеваемости сахарным диабетом (СД) в настоящее время в мире определен ВОЗ как эпидемия этого неинфекционного заболевания. Эта болезнь характеризуется ранней инвалидизацией и высокой смертностью от ССО. Известно, что при СД 2 типа (СД-2) риск развития ССЗ и МИ возрастает в 2–3 раза, ХПН — в 15–20 раз, гангрены нижних конечностей — в 20 раз, полной потери зрения в 10–20 раз [3]. Если СД сочетается с АГ, то риск осложнений возрастает еще в 2–3 раза, даже при регулярном контроле метаболических нарушений. АГ при СД-2 может быть частью общего симптомокомплекса, в основе которого лежит ИР периферических тканей (мышечной, жировой, клеток эндотелия), запуская «каскад» патофизиологических реакций, вначале на клеточном уровне, а затем и на полиорганном, с развитием нефрокардиального синдрома. В связи с вышеизложенным, адекватная коррекция АД является главной задачей в лечении больных СД.

У больных АГ и СД препаратами выбора являются ИАПФ, обладающие органопротективными свойствами и предотвращающие развитие диабетической нефропатии. Следует отметить, что АГ у больных СД встречается в 2 раза чаще, чем в популяции. Назначение ИАПФ способствует не только снижению АД и уменьшению МАУ за счет улучшения микроваскулярных нарушений, но и нивелируют макроваскулярные нарушения, которые являются чаще всего причиной смерти у больных СД 1 типа и СД-2. Поэтому является крайне важной профилактика не столько почечных, сколько ССО, и эту задачу с успехом могут решить ИАПФ.

Кардиоренальный синдром при АГ

В последние годы широко обсуждается очень важная для практического здравоохранения тема кардиоренальных взаимоотношений. У больных эссенциальной АГ сочетание ГЛЖ с МАУ может достигать 55%. Роль АГ в прогрессировании диабетической и недиабетической нефропатии подтверждается прямой корреляционной связью между уровнем среднего АД и величиной альбуминурии и обратной зависимостью со значением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). То есть, чем выше уровень АД, тем больше протеинурия и ниже фильтрационная функция почек.

Доказано, что своевременная диагностика и коррекция таких состояний как АГ, протеинурия, ГЛЖ, ИБС, ХСН, СД значительно уменьшают риск развития ХПН. Ингибиторы АПФ показали высокую эффективность и безопасность при лечении этих заболеваний во многих проведенных исследованиях: ACEi-1, BRILLIANT (Blood pressure, Renal effects, Insulin control, Lipids, Lisinopril And Nifedipine Trial), AIPRI (ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency).

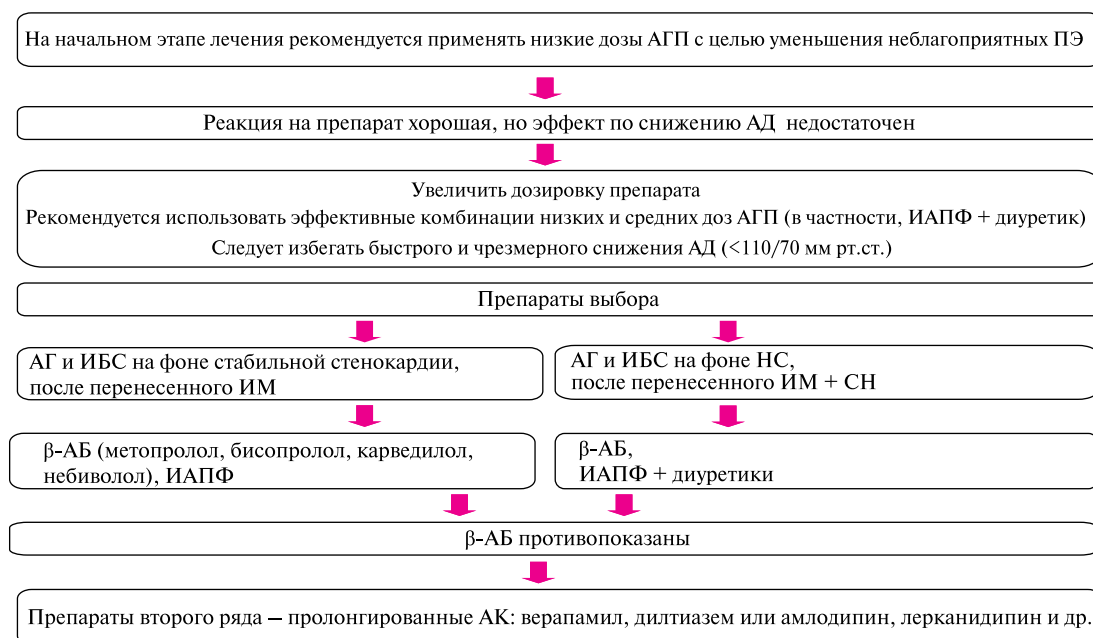
Остается крайне важным вопрос о правильном ведении больных с уже развившейся ХПН на ее ранних этапах, чтобы предупредить или отдалить сроки возникновения терминальной ХПН, требующей заместительной почечной терапии. Установлено, что даже небольшое снижение сердечного выброса (СВ) приводит к уменьшению ренальной перфузии, ишемии почек, стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с повышением уровня АТ II, являющегося мощным вазоконстриктором, что, в свою очередь, по принципу «порочного круга» вызывает прогрессирование гемодинамических расстройств. Не следует забывать и тот факт, что АГ

может быть как причиной, так и следствием хронических заболеваний почек (ХЗП) и приводить к развитию артериолонефроангиосклероза, уменьшению массы действующих нефронов и снижению СКФ. Причем не только АГ, но и протеинурию связывают с активацией РААС, при этом повышенное образование АТ II приводит к системной и внутриклубочковой гипертензии, гиперфильтрации и развитию тубулоинтерстициального фиброза и протеинурии, выработке других вазоактивных веществ, цитокинов и факторов роста [4, 5, 7]. В исходе подобных изменений развивается ХПН. Протеинурию, также как и АГ, считают не только независимым фактором прогрессирования ХПН, но и стигматом ПОМ и ФР ССО [6]. Таким образом, применение ИАПФ является патогенетически оправданным. И в крупных, многоцентровых исследованиях было доказано, что антипротеинурический эффект ИАПФ превосходит другие препараты и независим от степени снижения АД. Также было установлено, что у больных ХЗП, с МАУ, диабетической нефропатией длительное применение ИАПФ тормозит развитие ХПН, терминальной ХПН и времени наступления потребности в заместительной почечной терапии. Анализ исследований показал, что нефропротективный эффект ИАПФ проявляется вне зависимости от исходного уровня СКФ и определяется длительностью приема препарата. В целом ИАПФ отодвигают у больных ХПН развитие терминальной стадии с необходимостью заместительной почечной терапии на 4 года [7].

До настоящего времени идет дискуссия о возможности назначения ИАПФ у больных АГ и ХПН. Согласно результатам исследований, рост уровня креатинина (Кр) и снижение СКФ у больных с ХПН 1 степени отмечаются в первые 4 мес. лечения, а затем, через полгода — год от начала терапии значение этих показателей становится минимальным. Этот эффект напрямую связан с достижением уровня целевого АД. Конечно, за такими больными надо наблюдать, постоянно контролировать уровень Кр и СКФ. Если уровень Кр в течение 4 мес. терапии не увеличивается на >30% первоначального, то терапию ИАПФ следует продолжить. Однако в таком случае доза ИАПФ должна быть ниже, т.к. у больного имеется ХПН. Следует помнить о том, что наиболее грозным побочным эффектом (ПЭ) ИАПФ является развитие острой почечной недостаточности (ОПН) на фоне уже имеющейся ХПН. К ФР возникновения ОПН относятся: пожилой возраст, выраженный системный атеросклероз, СД, ХСН, гиповолемия.

Механизм действия ИАПФ при АГ

- Снижение активности РААС с уменьшением образования АТII.
- Уменьшение активности САС через блокаду стимуляции АТ₁-рецепторов, чувствительных к АТ II.
- Уменьшение высвобождения эндотелина (вазоконстриктора) из сосудистого эндотелия.
- Увеличение образования брадикинина и простагландина (вазодилаторов).
- Увеличение почечного кровотока, натрийуреза, снижение уровня альдостерона.
- Влияние на уровень инсулина, способствующего задержке Na⁺ и стимуляции АТ₁-рецепторов, контролируя их вклад в уровень АД.
- Уменьшение ИР с компенсаторным уменьшением гиперинсулинемии (ГИ), способствующих нормализации АД, положительно влияя на липидный профиль и ожирение (Ож).



Примечание: если нет контроля приступа стенокардии, то рекомендуется добавить изосорбид 5-мононитрат (Моночинкве по 20–40 мг при II–III ФК стенокардии, Моночинкве-ретард — при III–IV ФК), а базисная терапия должна включать антиагреганты и гиполипидемические средства по показаниям.

Рис. 1 Алгоритм лечения больных АГ и ИБС на амбулаторном этапе.

В настоящее время уже не вызывает сомнения, что все ИАПФ обладают антигипертензивным эффектом. Специалисты Кокрейновского сотрудничества выполнили крупный мета-анализ 92 РКИ с участием 12954 пациентов, в которых изучалась эффективность 14 различных ИАПФ в сравнении с плацебо. Все применяемые препараты обладали хорошим антигипертензивным эффектом в половинных дозах от максимально рекомендованных, снижая в среднем АД на 8/5 мм рт.ст., а в 60–70% случаев снижение АД достигалось на минимальных дозах. При этом не было выявлено преимуществ или недостатков каких-либо препаратов. В связи с выраженным антигипертензивным эффектом ИАПФ при лечении АГ рассматриваются как препараты с уровнем доказательности “А”.

Применение эналаприла при АГ

Наиболее изученным ИАПФ является эналаприл, который широко применяется в мировой клинической практике уже ~30 лет. В многочисленных исследованиях была продемонстрирована эффективность и безопасность эналаприла при лечении АГ, поэтому его применение основывается на хорошей доказательной базе, и до настоящего времени этот препарат является «золотым стандартом» среди ИАПФ.

В исследовании ANBP2 (Australian National Blood Pressure study 2), продолжавшемся 4,1 года у 6083 больных АГ в возрасте 65–84 лет сравнивали эффекты эналаприла и гидрохлоротиазида (Гхт). По антигипертензивному эффекту эти препараты были сопоставимы, но только эналаприл уменьшал риск ССО и смертности на 11% ($p=0,05$), в основном, за счет снижения частоты ИМ у мужчин [8].

В исследовании STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2), проведенном с участием 6614 больных АГ >70 лет сравнивали лечение β-адреноблокаторами (β-АБ) и диуретиками с эналаприлом и лизиноприлом. Снижение АД оказалось одинаковым в обеих группах, частота сердечно-сосудистой смертности и других ССО также были одинаковыми [9].

Эналаприл способен предотвращать ССО и улучшать прогноз у больных АГ и СД, не приводя к развитию диабетической нефропатии или замедляя прогрессирование уже существующей нефропатии. Это подтверждает результаты многоцентрового, рандомизированного исследования ABCD (Appropriate Blood pressure Control in Diabetes), которое продемонстрировало, что эналаприл значительно эффективнее, чем дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) улучшает продолжительность жизни и прогноз. С точки зрения микроваскулярных нарушений, которые в основном определяют развитие нефропатии у больных СД, патогенетически оправдано назначение эналаприла. Однако причиной смерти у больных СД являются чаще всего макроваскулярные нарушения. Поэтому является важным осуществлять профилактику не только почечных, но и ССО. И эту задачу с успехом выполняет эналаприл. Ретроспективный анализ исследования SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) показал удивительные результаты: в группе больных, принимавших эналаприл, СД развивался только у 5,9%, в группе плацебо — у 22,4%, и эти различия являются высокодостоверными ($p<0,0001$). Были получены более впечатляющие результаты по частоте развития СД в группах больных с исходно повышенным уровнем глюкозы (6,1–7,0 ммоль/л): на фоне приема эналаприла частота развития СД составила 3,3%, а в группе плацебо — 48%. Результаты указанного исследования доказали еще одно уникальное положительное действие эналаприла. У больных, принимавших препарат, частота развития мерцательной аритмии составила 5,4%, в группе плацебо — 24% ($p<0,0001$) (Vermes, et al., 2003).

Эналаприл и антиишемические эффекты

Известно, что активация РААС является независимым ФР ИМ. Антиишемические эффекты ИАПФ были продемонстрированы в эксперименте, а затем впервые были показаны с применением эналаприла в клиническом исследовании SOLVD, причем действие его было

значительным и высоко достоверным — на 23% снижение риска ИМ ($p < 0,001$). Эти результаты были повторены в последующем и в других длительных, клинических исследованиях с применением ИАПФ у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ или СН. В среднем было показано, что ИАПФ снижают риск развития ишемических событий примерно на 20% у этой категории больных.

Механизмы положительного влияния ИАПФ на кровоснабжение миокарда являются весьма сложными и до конца не изучены. В патогенезе коронарной болезни сердца (КБС) играет важную роль миогенная компрессия субэндокардиальных сосудистых структур. Установлено, что повышение конечно-диастолического давления (КДД) в ЛЖ приводит к сдавливанию сосудов в субэндокардиальных слоях сердечной стенки, что ухудшает кровоснабжение. ИАПФ, обладая артериовенозной периферической вазодилатацией, способствуют устранению гемодинамической перегрузки сердца и снижению давления в желудочках, оказывают непосредственную вазодилатацию коронарных сосудов и приводят к снижению чувствительности коронарных артерий (КА) к симпатoadреналовым стимулам, реализуя этот эффект через блокаду РААС.

Антиишемические эффекты ИАПФ предположительно обусловлены следующими механизмами (В. И. Маколкин, 2009):

- нормализацией функции эндотелия и усилением эндотелий-зависимой коронарной вазодилатации;
- новообразованием капилляров в миокарде;
- стимуляцией высвобождения NO и простаглицлина;
- цитопротективным эффектом, опосредуемым через β_2 -адренорецепторы;
- уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате обратного развития ГЛЖ у больных АГ;
- торможением миграции тромбоцитов и усилением фибринолитической активности крови.

Указанные антиишемические эффекты позволили рекомендовать ИАПФ больным ИБС.

Мета-анализ рандомизированных, клинических исследований (РКИ) по ИАПФ, проведенный Braunwald E. (2004), при лечении больных стабильной ИБС показал, что применение этого класса препаратов обеспечивает снижение риска смерти при ИМ, МИ, уменьшает прогрессирование ХСН, предотвращает развитие новых случаев СД.

Эналаприл, АГ, ХСН

Согласно исследованию ЭПОХА-О-ХСН (Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике (по Обращаемости)) 2002, наиболее частой причиной развития ХСН в России является АГ (80%), на 2 месте — ИБС (66%). В связи с этим нельзя не остановиться на исследовании CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) (1987), которое является, пожалуй, самым ярким, знаковым событием в мировой кардиологии. Это первое исследование, доказавшее эффективность именно эналаприла в улучшении прогноза больных с ХСН самого тяжелого (IV) функционального класса (ФК) NYHA в комбинации с диуретиками и сердечными гликозидами, при этом риск смерти через 6 мес уменьшился на 40%, а через год был подтвержден стойкий эффект терапии. Это исследование было прекращено досрочно, поскольку смертность в контрольной группе больных, не получавших эналаприл, была значительно выше и составила 54%. Все больные, участвующие

в исследовании, в дальнейшем стали принимать эналаприл. Анализ результатов лечения через 10 лет показал, что продолжительность жизни столь тяжелого контингента больных увеличилась в 1,5 раза, и снижение риска смерти составило 30%. Затем были и другие исследования: самое уникальное по продолжительности (12 лет) — V-HeFT-II (1993) и SOLVD (2002), также доказали эффективность эналаприла по уменьшению смертности, улучшению показателей гемодинамики и нейрогуморальной активности. Согласно статистическим данным, достоверное снижение смертности у больных с ХСН вызывает лишь эналаприл, тогда как влияние других ИАПФ на выживаемость проявляется на уровне положительной тенденции, не достигая статистически значимых величин (Ольбинская Л. И., 2001).

Эналаприл, АГ и МС

Согласно национальным рекомендациям, для коррекции АД у больных с МС АГП должен отвечать трем важным требованиям:

- улучшение суточного профиля АД;
- нейтральный или положительный метаболический эффект;
- снижение риска ССО.

По мнению Мамедова М. Н. и др. (2006), лечение эналаприлом приводит к достижению целевого уровня АД у большинства больных с МС со снижением ИР и липид-модулирующим эффектом.

Эналаприл, АГ, постменопауза

Известно, что период постменопаузы увеличивает риск развития ССЗ и утяжеляет течение уже имеющейся патологии. В этом периоде у женщин возрастает частота развития АГ до 60%, развиваются эндокринно-метаболические расстройства, а каждое последующее десятилетие увеличивает риск смерти от ССЗ в 3–5 раз. Нейровегетативные и психоэмоциональные расстройства достигают 80%, что значительно ухудшает качество жизни (КЖ) пациенток. Проведенное исследование в ММА им. И. М. Сеченова по изучению особенностей течения АГ 1–2 степеней у женщин в постменопаузе при применении эналаприла в дозе 5–20 мг/сут. показало хороший антигипертензивный эффект у 63% больных и облегчение течения климактерического синдрома, уменьшение нарушений вегетативной нервной системы [10].

Одним из генериков эналаприла является препарат Берлиприл® («Берлин-Хеми АГ», Германия) — эналаприла малеат. Этот ИАПФ с липофильными свойствами, обладает пролонгированным действием в течение 12–24 ч. Биодоступность препарата составляет 40% и не зависит от приема пищи. Эналаприла малеат, действующее вещество препарата Берлиприл®, всасывается до 60% в желудочно-кишечном тракте, метаболизируется в печени, где образуется активный метаболит — эналаприлат. Начало действия обусловлено самим эналаприлом и проявляется через 1–2 ч, а затем наступает действие эналаприлата, которое становится максимальным через 3–4 ч. Стабильные концентрация и эффект наступают к концу первой недели и сохраняются в дальнейшем на всем протяжении терапии препаратом.

Берлиприл® является одним из лучших генериков эналаприла, он производится в Германии по стандарту GMP. Препарат выпускается в удобных дозировках: 5, 10, 20 мг, в упаковке 30 таблеток. Начальная доза при лечении АГ составляет 5 мг Берлиприла, периоды титрования дозы составляют 2 нед., максимальная суточная

доза — 40 мг. Следует отметить и то, что немаловажное значение в систематическом лечении имеет соотношение цена/эффективность, которая у Берлиприла® является приемлемой для препарата европейского качества.

Противопоказания к применению: беременность (опасность тератогенного эффекта), двусторонний стеноз почечных артерий (опасность снижения почечного кровотока и провоцирование ХПН), гиперкалиемия.

Комбинированная АГТ у больных ИБС и АГ

Известно, что АГ является непрерывно прогрессирующим заболеванием и длительная АГ приводит к неуклонному увеличению степени ПОМ и развитию ассоциированных клинических состояний, что диктует использование комбинированных АГП с целью максимального влияния на АД.

Препаратами выбора при АГ и ИБС на фоне стабильной стенокардии, после перенесенного ИМ, являются β-АБ, ИАПФ, а при ХСН и диуретики. Кардиопротективные и антигипертензивные эффекты наиболее выражены у β-АБ, обладающих липофильностью, пролонгированным действием и отсутствием внутренней симпатомиметической активности. Такими β-АБ являются метопролол сукцинат, бисопролол, карведилол, небиволол (Небилет®, «Берлин-Хеми АГ», Германия). Применение указанных β-АБ позволяет избежать большинства ПЭ, свойственных препаратам этого класса. Их можно применять одновременно с ИАПФ при АГ и ИБС в сочетании с СД, нарушением липидного обмена, атеросклерозе периферических артерий. Особые фармакологические эффекты небиволола, совокупности которых нет ни у одного другого β-АБ, диктуют его широкое назначение практикующими врачами. Препарат является β-АБ третьего поколения, состоящего из рацемической смеси энантиомеров d-/l-небиволола. С энантиомером d-небиволола связана уникально высокая кардиоселективность ($\beta_1/\beta_2=1:258$), которая проявляется в отсутствии негативного влияния на показатели бронхиальной проходимости и позволяет небивололу быть метаболически нейтральным. L-небиволол обладает способностью модулировать синтез NO эндотелием сосудов, нивелирует выраженность ЭД и вызывает физиологическую вазодилатацию.

Препарат обладает высокой липофильностью, отсутствием внутренней симпатомиметической активности и отличается превосходной переносимостью по сравнению с другими β-АБ. Согласно международному исследованию SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure), небиволол оказывает кардиопротективный эффект и благоприятное влияние на течение и исход ХСН у больных с дисфункцией ЛЖ. Небиволол соответствует всем требованиям идеального антигипертензивного и антиишемического средства: однократный прием в течение суток, позволяет снижать уровень АД в течение суток, сохраняя нормальный циркадный ритм колебания АД. Достаточно 5 мг небиволола, чтобы достигнуть стойкого антигипертензивного эффекта без развития эпизодов гипотонии [11].

Для достижения целевого уровня АД у больных ИБС часто приходится прибегать к использованию комбинированных АГП в фиксированных дозах, что способствует ускорению достижения целевых значений АД, улучшает переносимость лечения, т.к. комбинация позволяет снизить дозу каждого компонента, повысить приверженность проводимой терапии. Ряд комбинаций

позволяют не только потенцировать антигипертензивное действие каждого из компонентов, но и нивелировать нежелательные эффекты одного их препаратов противоположными эффектами другого. Согласно рекомендациям ВНОК по лечению АГ, рациональными считаются следующие сочетания АГП: 1) диуретик + ИАПФ или антагонист рецепторов АТ II (АРА), или АК; 2) ИАПФ + АК; 3) АРА + АК.

Наиболее актуальной и популярной остается комбинация ИАПФ и тиазидного диуретика. Подобная комбинация является патогенетически оправданной и весьма эффективной. Известно, что в развитии АГ важную роль играет задержка натрия и воды с увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК) и активация РААС. Диуретики, обладая мочегонным и вазодилатирующим эффектами, способствуют активации РААС, что усиливает эффект ИАПФ. Применение ИАПФ в комбинации с Гхт приводит как к снижению ОЦК, так и активации РААС, что особенно важно при ведении больных с ХСН. Одной из перспективных подобных комбинаций является препарат Берлиприл® плюс, активными компонентами которой является фиксированная комбинация эналаприла малеата в дозе 10 мг и тиазидного диуретика Гхт 25 мг.

Профиль безопасности и переносимости препарата Берлиприл® плюс

Известно мнение о нежелательных метаболических эффектах при применении диуретиков у больных с МС и СД. Установлено, что неблагоприятные эффекты Гхт в виде водно-электролитных нарушений с развитием гипокалиемии, гиперурикемии, нарушении липидного и углеводного обменов возникают в основном при назначении высоких доз Гхт (50–100 мг/сут.) и практически не наблюдаются при назначении 12,5–25 мг/сут. Установлено, что низкие дозы Гхт снижают АД у 50% больных, а повышение дозы с 12,5 до 25 мг/сут. увеличивает эффективность АГТ еще на 20%. Препарат Берлиприл® плюс хорошо переносится, не вызывает электролитных и метаболических нарушений. Эналаприл в сочетании с Гхт противодействует отрицательным эффектам последнего, способствует сохранению калия и подавляет компенсаторную активность РААС. С другой стороны, чем выше концентрация ренина, тем больше выражены эффекты эналаприла по ингибированию АПФ. Таким образом, комбинация малых доз эналаприла и Гхт приводят к синергизму их антигипертензивного эффекта без метаболических и электролитных нарушений, что было продемонстрировано в клинических исследованиях [12, 13].

Заключение

Эффективность снижения АД у больных ИБС в амбулаторной практике пока недостаточна, несмотря на большой выбор АГП. Одним из путей повышения качества лечения АГ и ИБС является назначение комплексной терапии, включающей препараты Берлиприл® плюс и Небилет®.

Клиническая эффективность и благоприятный профиль безопасности препарата Берлиприл® плюс в сочетании с уникальным β-АБ III поколения небивололом позволяет рассматривать их как препараты первого выбора в лечении АГ и ИБС у пациентов с СН, ГЛЖ, диабетической нефропатией; при тяжелом, резистентном течении АГ; пациентов пожилого возраста, а также при ЭД.

Литература

1. Diagnosis and treatment of hypertension (Russian Medical Society Guidelines for hypertension, and the All-Russian Society of Cardiology), J Systemic hypertension, 2010; 3:5-27. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии 2010; 3: 5-27).
2. National clinical guidelines VНОК. Moscow 2008; 512 p. Russian (Национальные клинические рекомендации ВНОК. Москва 2008; 512 с).
3. Ametov AS, Demidova TU, Galieva OR. ACE inhibitors in prevention and treatment of vascular complications of diabetes. Cardiology 2005; 11: 109-12. Russian (Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Галиева О.Р. Ингибиторы АПФ в профилактике и лечении сосудистых осложнений сахарного диабета. Кардиология 2005; 11: 109-12).
4. Bagdasaryan AR, Stolyarevich ES, Kim IG, et al. Effects of enalapril on the rate of progression of transplant nephropathy. Nephrology and hemodializ 2003; 5: 33-42. Russian (Багдасарян А.Р. Столяревич Е.С., Ким И.Г. и др. Влияние эналаприла на скорость прогрессирования трансплантационной нефропатии. Нефрология и гемодиализ 2003; 5: 33-42).
5. Zemchenkov AU, Tomilina NA. 'K/DOCKS' refers to the origins of chronic renal failure. Nephrology and hemodializ 2004, 6 (3): 204-220. Russian (Земченков А.Ю., Томилина Н.А. «К/ДОКИ» обращается к истокам хронической почечной недостаточности. Нефрология и гемодиализ 2004; 6(3): 204-20).
6. Mukhin NA Fomin VV, Moiseev SV, et al. Microalbuminuria is an integral relationship cardiorenal marker for hypertension. Consilium medicum / Cardiology 2007; 5: 13-9. Russian (Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Микроальбуминурия- интегральный маркер кардиоренальных взаимоотношений при артериальной гипертензии. Consilium medicum/Кардиология 2007; 5: 13-9).
7. Gendlin GE, Borisovskaya SV, Ettinger OA, et al. Treatment with ACE inhibitors in patients with pre-dialysis renal failure. Consilium medicum/ Cardiology 2007; 11: 3-7. Russian (Гендлин Г.Е., Борисовская С.В., Эттингер О.А. и др. Лечение ИАПФ больных с преддиализной почечной недостаточностью. Consilium medicum/Кардиология 2007; 11: 3-7).
8. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003; 348 (7): 583-92.
9. Hansson L, Lindholm L, Erbm T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality morbidity the Swedish Trial on Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999; 354: 1751-6.
10. Tolpygina SN. Enalapril in the treatment of hypertension. Russian Medical Journal 2008; 4: 222-6. Russian (Толпыгина С.Н. Эналаприл в лечении артериальной гипертензии. Русский медицинский журнал 2008; 4: 222-6).
11. Evdokimov AG, Evdokimov VV. Nebivolol role in controlling hypertension and reducing the risk of cardiovascular disease. Medical sovet 2012; 2: 17-21. Russian (Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В. Роль небиволола в контроле артериальной гипертензии и снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинский совет 2012; 2: 17-21).
12. Korzh AN, Krasnokukotsky SV. Evaluate the efficacy and safety of Berlipril® and Berlipril® plus in patients with hypertension in ambulatory practice. Directory of outpatient doctor 2012; 8: 3-11. Russian (Корж А.Н., Краснокутский С.В. Оценка эффективности и безопасности препаратов Берлиприл® и Берлиприл® плюс у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике. Справочник поликлинического врача 2012; 8: 3-11).
13. Sirenko YN. Enalapril in cardiology and therapy: a standard of efficiency and safety of ACE inhibitors. News of medicine and pharmacy in Ukraine 2011; 13-14: 6-8. Russian (Сиренко Ю.Н. Эналаприл в кардиологии и терапии: стандарт эффективности и безопасности среди ингибиторов АПФ. Новости медицины и фармации в Украине 2011; 13-14: 6-8).

Сердце и возраст (часть I): теории старения, морфологические изменения

Акашева Д. У., Стражеско И. Д., Дудинская Е. Н., Найденко Е. В., Ткачева О. Н.

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

Старение сердца — сложный процесс, включающий множество клеточных и молекулярных изменений на клеточном и молекулярном уровнях и приводящих к формированию разных фенотипов старения внутри одного вида. Согласно теориям старения на молекулярно-генетическом уровне взаимодействуют несколько механизмов, включая соматические мутации, укорочение теломер, окислительный стресс и дефекты митохондрий. Наиболее признанные на сегодня теории старения, а также морфологические признаки старения сердца на кле-

точном, субклеточном и органном уровнях представлены в этой статье.

Ключевые слова: старение, продолжительность жизни, теломеры, окислительный стресс, апоптоз.

Поступила 22/06–2012

Принята к публикации 31/01–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (1): 88–94

Heart and age (part I): ageing theories and morphological changes

Akasheva D. U., Strazhesko I. D., Dudinskaya E. N., Naydenko E. V., Tkacheva O. N.
State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Heart ageing is a complex process including multiple cellular and molecular-level changes and resulting in different ageing phenotypes within the same biological species. According to the existing ageing theories, the multiple interacting mechanisms of ageing include somatic mutations, telomere shortening, oxidative stress, and mitochondrial defects. The review presents the most accepted ageing theories and

discusses morphological characteristics of heart ageing on subcellular, cellular, and organ levels.

Key words: ageing, life expectancy, telomeres, oxidative stress, apoptosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (1): 88–94

Человек начинает стареть с ~25-летнего возраста. Постепенно, вначале медленно, а затем с постоянным ускорением, происходит ухудшение работы всех органов и систем, причем этот процесс идет практически одновременно во всем организме. Нарушаются его функциональные и защитные свойства, в результате появляются хронические заболевания, которые принято называть ассоциированными с возрастом. Сердце человека не является исключением и также претерпевает с возрастом ряд морфологических и функциональных изменений.

Изучение закономерностей процессов старения имеет большую историю, что, вероятно, обусловлено стремлением не только к пониманию причин, механизмов этого явления, но и к практической реализации полученных знаний с целью увеличения продолжительности жизни, создания условий полного использования биологических и видовых возможностей.

До сих пор не выработана единая универсальная теория старения. Предложено много теорий, которые являются не только не взаимоисключающими, а, скорее, дополняющими друг друга. В первой части обзора представлены наиболее известные в настоящее время теории старения сердца, а также морфологические изменения, сопровождающие этот процесс.

Определения и сокращения:

- *Аллели* — различные формы одного и того же гена, расположенные в одинаковых участках гомологич-

ных хромосом и определяющие альтернативные варианты развития одного и того же признака.

- *АФК* (активные формы кислорода) — ионы кислорода, свободные радикалы (СР), небольшие молекулы с исключительной реактивностью благодаря наличию неспаренного электрона на внешнем электронном уровне.
- *Возраст — физическое время жизни человека:*
— *возраст календарный* (хронологический) — период времени от момента рождения до настоящего или любого другого момента исчисления.
— *возраст биологический* — понятие, отражающее степень морфологического и физиологического развития организма;
- *Делеции* — хромосомные перестройки, при которых происходит потеря участка хромосомы.
- *Естественный отбор* — основной движущий фактор эволюции организмов, результат наследственной изменчивости и борьбы за существование.
- *Мутации* — внезапные, наследуемые изменения генетического материала, вызывающие изменения каких-либо признаков и свойств организма.
- *Полиморфизм генов* — отличия последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в геноме представителей одного вида или между гомологичными участками гомологичных хромосом индивида.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (903) 526–44–81

E-mail: dariga-akasheva@yandex.ru

[Акашева Д. У.* — с. н. с. отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний, Стражеско И. Д. — в. н. с. отдела, Дудинская Е. Н. — с. н. с. отдела, Найденко Е. В. — аспирант, Ткачева О. Н. — руководитель отдела].

- Продолжительность жизни — время, прожитое отдельным индивидуумом; может иметь следующие значения:
- *максимальная продолжительность жизни* — максимум продолжительности жизни в группе при идеальных условиях;
- *средняя продолжительность жизни* — статистическое выражение ожидаемой продолжительности жизни;
- *долгожительство* — индивидуальная продолжительность жизни плюс выживание сверх средней продолжительности жизни для данного вида.
- *Репарация ДНК* — функция клеток, заключающаяся в способности исправлять повреждения молекул ДНК.
- *Экспрессия генов* — это процесс, в ходе которого наследственная информация от гена (последовательности нуклеотидов ДНК) преобразуется в функциональный продукт — рибонуклеиновую кислоту (РНК) или белок.
- *мтДНК* — митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота.
- *ядДНК* — ядерная дезоксирибонуклеиновая кислота.

Современный взгляд на старение сердца: теории и исследования.

По определению, старение — это закономерно наступающий период возрастного развития, сопровождающийся накоплением процессов деградации и изнашивания, снижением способности индивидуума к размножению и выживанию, который следует за периодом роста и развития.

Старение сердца, как и старение в целом, представляет собой довольно сложный и многофакторный процесс. Во многом это обусловлено разнородностью тканей, формирующих сердце, а также наличием постоянной гемодинамической нагрузки. За сут сердце способно сделать до 100 тыс. ударов (уд.), за всю жизнь это число превосходит 2,5 млрд. Его старение сопровождается множеством клеточных и молекулярных изменений, приводящих к прогрессивному и постепенно нарастающему снижению физиологических функций, которое неизбежно происходит с течением времени во всех живых организмах и заканчивается смертью.

Согласно теориям старения, на молекулярно-генетическом уровне взаимодействуют несколько механизмов, включая соматические мутации, укорочение теломер, окислительный стресс (ОС) и дефекты митохондрий (Мтх). Большинство из этих процессов создают значительные повреждения сердечных макромолекул, однако, сколько потребуются погибших клеток для нарушения функции не известно.

Большинство современных теорий старения сердца основаны на принципе накопления разной степени повреждений ядерных и мтДНК. Несмотря на разнообразие систем репарации ДНК, в процессе старения происходит повреждение и модификация ее структуры под воздействием ряда агрессивных эпигенетических факторов и образа жизни. Многие работы показали увеличение числа соматических мутаций и других форм повреждения ДНК при старении, предлагая репарацию ДНК в качестве важного фактора поддержки долголетия клеток [1]. Некоторые мутации, возникающие в результате повреждения, способны ускорять начало старения [2]. Одним из факторов, вызывающим повре-

ждение ДНК, является ОС, давший начало свободно-радикальной теории старения.

Свободно-радикальная теория старения

Согласно свободно-радикальной теории, старение клетки — есть результат ее вредоносного повреждения СР — АФК. Они синтезируются, в основном, в Мтх и обладают высокой реактивной способностью. При контакте таких агрессивных молекул с другими биохимическими соединениями, в т.ч. с ДНК, белками, липидами клеточных мембран, может происходить их повреждение. Накопление этих повреждений и снижение способности клетки к удалению продуктов разрушения является сутью данной теории старения [3].

Большое количество исследований показали влияние окислительного повреждения на нуклеиновые кислоты, в частности ДНК, в виде генераций точечных мутаций, делеций, которые накапливаются с возрастом [4]. Особенно подвержены повреждению ДНК Мтх ввиду возможной близости нахождения АФК. При этом сами Мтх могут быть основной мишенью накопления вызываемых АФК повреждений [5]. Повышенный уровень мутаций мтДНК еще больше увеличивает количество АФК, тем самым способствуя дальнейшему накоплению мутаций, образуя порочный круг [6].

Критическим моментом является поддержание стабильного состояния Мтх в процессе старения. Их целостность зависит от огромного количества биомолекул, часть из которых, кроме эндогенного биосинтеза, может поступать в организм непосредственно из пищи и пищевых добавок. С учетом важности для биоэнергетики Мтх таких соединений, как L-карнитин/ацетил-L-карнитин, коэнзим Q10 (CoQ10) и липоевая кислота, повышение их уровня в организме посредством диетических или фармацевтических вмешательств считается перспективной стратегией сохранения здоровья и замедления старения [7].

Повышение с возрастом синтеза АФК ассоциировано и с повреждением других внутриклеточных органелл, различных макромолекул миоцитов (белков, липидов). Это влечет за собой изменение свойств мембран, нарушение работы ферментных систем и, как следствие, увеличение количества стареющих клеток.

Из теории следует, что синтез антиокислительных соединений может стать ключом к замедлению старения сердца [8]. Получены данные, что при увеличении активности антиокислителя каталазы отмечается замедление развития ассоциированного с возрастом атеросклероза, снижение СР и уровня делеций мтДНК в миоцитах, в результате продолжительность жизни увеличивается на 20% [9].

Начинают появляться экспериментальные данные, не согласующиеся с теорией. Было показано, что удаление гена митохондриальной супероксиддисмутазы (Sod-2) не только не привело к сокращению продолжительности жизни круглых червей *Caenorhabditis elegans*, но и продемонстрировало их повышенную жизнеспособность [10]. Чрезмерная экспрессия основных антиокислительных ферментов (АОФ) у мышей в ряде опытов не увеличивала продолжительность их жизни [11].

Объяснением этому стало то, что АФК являются важными сигнальными молекулами, в функции которых, кроме всего прочего, входит участие в росте и пролиферации клеток, и тотальное снижение их уровня до нефизио-

логически низких значений обуславливает возможность подавления пролиферации клеток [12]. Есть описания, что антиокислители при ряде условий могут выступать в роли потенциальных про-окислителей [13].

Перечисленные результаты не противоречат более ранним публикациям. Это лишь служит подтверждением того, что гиперэкспрессия антиокислителей и снижение выработки АФК оказывают незначительное влияние на увеличение продолжительности жизни. Судя по всему, усиленная защита от действия СР должна сопровождаться рядом других изменений [14].

Теломерная теория старения

В поисках причин старения клетки была выявлена некоторая особенность строения ДНК, меняющаяся с возрастом. Было доказано, что на конце хромосом имеются специализированные ДНК-белковые структуры — теломеры, которые сокращаются после каждой репликации. Через ряд клеточных циклов, длина теломер достигает критического размера, что приводит к хромосомным аномалиям и клеточной смерти или старению. Используя данные о принципах синтеза ДНК в клетках, А. М. Оловников в 1971 г. предположил существование механизма, компенсирующего укорочение теломер за счет добавления повторяющихся последовательностей ДНК, названного теломеразой. Она представлена белковым компонентом — обратной транскриптазой и молекулой РНК, которая используется в качестве матрицы для обратной транскрипции во время удлинения теломер [15].

В эндотелиальных клетках сосудов, гладкомышечных клетках (ГМК) и кардиомиоцитах (КМЦ) активность теломеразы является недостаточной. Искусственно индуцированная экспрессия белкового компонента теломеразы в культуре этих клеток, приводит к восстановлению активности теломеразы и остановке процесса старения [16].

Учеными было отмечено, что чем короче теломеры, тем старше клетка. И наоборот: если активность теломеразы, достраивающей теломеры, высока и постоянно поддерживается одинаковая длина теломера, — клетка не стареет [17].

Например, в ряде исследований установили корреляционную связь между длиной теломер в мононуклеарах периферической крови и функцией левого желудочка сердца (ЛЖ) посредством оценки фракции выброса (ФВ) у группы пациентов >85 лет [18]. Большое влияние на длину теломер оказали и такие факторы, как ОС [19], ультрафиолетовое (УФ) — облучение [20], курение [21].

Наличие возраст-ассоциированных заболеваний, таких как сердечная недостаточность (СН), артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз предопределяло обнаружение более коротких теломер, однако, установить, что является причиной, а что следствием, пока не удалось [22].

На основе этих выводов возникло предположение, что длина теломер может являться биомаркером старения и возрастных заболеваний.

Выяснено также, что нарушение функционирования теломеразы достаточно для развития тяжелых повреждений теломер, не сопровождающихся их укорочением, но приводящих к преждевременной дегенерации тканей, формированию очагов неоплазии и гибели клеток [23]. Поскольку разрушение теломер влияет на процесс старения сердца, основные исследования в настоящее время направлены на сохранение целостности ДНК и в особенности ее теломерных участков [24].

Таким образом, теломерная теория стала предметом многих современных исследований, практической реализации идей о замедлении процессов старения и ряда заболеваний. Тем не менее, требуются дальнейшие исследования для решения многих неясных вопросов.

Генетическая теория старения

В течение последних лет ведется поиск кандидатов на роль генов старения и долгожительства у человека. Выделен ряд генов, влияющих на продолжительность жизни клеток: ген белка p53, ген bcl-2.

Показано, что ген bcl-2 блокирует программируемую гибель клетки, препятствует токсическому эффекту гидроксильных радикалов, защищая стареющие клетки от ОС [25]. Ген белка p53 также является чрезвычайно важным как для контроля эволюции раковых клеток, ограничивая их бесконтрольный рост, так и для клеточного старения, выполняя функцию удаления старых, нефункционирующих клеток [26].

С 1990 г. опубликованы результаты нескольких исследований, в которых была показана связь некоторых полиморфизмов генов с долгожительством, а также снижением частоты заболеваний, в т.ч. ССЗ. К примеру, выявлено, что полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) обуславливает предрасположенность к ишемической болезни сердца (ИБС) и является ФР для развития инфаркта миокарда (ИМ). У долгожителей наблюдалось однотипное снижение частоты гомозиготного D/D-генотипа гена АПФ [27].

Выявлена положительная связь между снижением частоты полиморфизма генов аполипопротеина (апо) В и апо Е и увеличением продолжительности жизни за счет влияния на гомеостаз холестерина (ХС) [28]. Полиморфизм гена TLR4ASP299GLY имеет более низкую частоту у пациентов, перенесших ИМ, по сравнению с контрольной группой. Долгожители показывают более высокую частоту этого аллеля [29].

Таким образом, полиморфизм генов может предопределять как долгожительство, так и сокращение продолжительности жизни за счет участия их в развитии заболеваний, связанных с возрастом.

Теория апоптоза

Один из современных исследователей биохимиков академик Скулачев В. П. выдвинул теорию, согласно которой старение есть следствие клеточного апоптоза — процесса запрограммированной гибели клетки. Биологическая роль апоптоза заключается в удалении клеток, поврежденных в процессе индивидуального развития, инфицированных бактериями или вирусами, а также генетически дефектных клеток. Тем самым осуществляется поддержание численности клеток тканей на функционально необходимом количественном уровне [30].

Индукция апоптоза в КМЦ сопровождается появлением в цитозоле таких субстанций как цитохром С, эндонуклеаза G, которые приводят к расщеплению субклеточных структур с их дальнейшим фагоцитозом и гибели клетки [31]. Цитохром С является одним из маркеров апоптоза. Доказано, что его выделение приводит к ремоделированию внутренней митохондриальной мембраны, нарушению метаболизма клетки, старению и/или сердечной недостаточности [32].

Была установлена корреляционная связь между уровнем цитохрома С и накоплением мутаций в ДНК, характерным для «старых» клеток [33].

Согласно этой теории, исполнителями апоптоза являются Мтх, а катализаторами процесса — АФК [34]. Опыты, проведенные *in vitro*, показали, что увеличение митохондриального ОС и снижение выработки энергии Мтх приводит к активации апоптоза [35].

С возрастом наблюдается изменение регуляции апоптоза во многих типах клеток. Например, в стареющем организме повышается чувствительность к индукции апоптоза для КМЦ, а также для макрофагов, нейронов, ооцитов. В то время как у фибробластов наблюдается снижение чувствительности к апоптозу [36].

Процессы апоптоза контролируются различными ингибиторами, их кардиопротекторное действие обусловлено подавлением высвобождения цитохрома С и повреждения миокарда. Также существуют антиапоптотические белки (например, Bcl-2), локализованные на внешней мембране Мтх, которые укрепляют или реконструируют мембраны Мтх, тем самым предотвращая дисфункцию Мтх и развитие апоптоза.

Например, белок р66Shc, который локализуется в Мтх, недавно был идентифицирован как важная составляющая в контроле продолжительности жизни за счет регулирования митохондриального трансмембранного потенциала и ответа на ОС у млекопитающих. Мыши, содержащие гомозиготную делецию этого гена, имели большую продолжительность жизни (на 30%), повышенную стрессоустойчивость и сниженный уровень СР [37].

Апоптоз является потенциальным патогенетическим фактором различных ССЗ: дилатационной и ишемической кардиомиопатии, хронической СН, атеросклероза, аритмогенной дисплазии правого желудочка.

Нейроэндокринная (элевационная) теория старения

Эта теория была выдвинута и обоснована в начале 50-х годов прошлого века В.М. Дильманом. Механизм старения, согласно этой теории, начинается с постоянного возрастания порога чувствительности гипоталамуса к уровню гормонов в крови. В итоге увеличивается концентрация циркулирующих гормонов. Как результат, возникают различные формы патологических состояний, в т.ч. характерные для старческого возраста: ожирение (Ож), сахарный диабет (СД), атеросклероз, метаболическая иммунодепрессия, АГ. Другими словами, в организме существуют большие биологические часы, которые отсчитывают отпущенное ему время жизни от рождения до смерти. Эти часы в определенный момент запускают деструктивные процессы в организме, которые принято называть старением [38]. Именно эта теория старения способствовала открытию новых подходов к профилактике преждевременного старения и связанных с ним болезней.

Теория накопления поврежденных белков

В процессе жизнедеятельности КМЦ важен нормальный обмен белков. С возрастом увеличивается количество АФК, которые при взаимодействии с белками окисляют их. Кроме того, при старении снижается активность систем репарации. Все это приводит к повреждению белков, их накоплению и нарушению функций клетки. Существует мнение, что с возрастом действительно происходит накопление поврежденных белков, которое может отвечать за некоторые ассоциированные с возрастом болезни [39]. Одной из таких реакций стало гликозилирование — образование химической связи между глюкозо-альдегидным соединением и аминокислотами.

Коллаген, эластин и базальная мембрана наиболее чувствительны к подобного рода реакциям. Накопление интерстициального коллагена в сердце и увеличение этих процессов с возрастом приводят к ремоделированию ЛЖ и развитию диастолической дисфункции. Экспериментально было показано, что у молодых животных с СД при гипергликемии отмечалось раннее повышение жесткости миокарда [40].

Морфологические изменения сердца при старении

Морфологические изменения на клеточном уровне

Морфологические изменения в сердце, происходящие с возрастом, характеризуются потерей КМЦ с последующей гипертрофией оставшихся жизнеспособных клеток. Было подсчитано, что в возрасте 17–90 лет в сердце человека погибает ~1/3 КМЦ [41].

Уменьшение количества КМЦ является важным патогенетическим звеном, объясняющим многие процессы ремоделирования сердца при старении. С возрастом происходит потеря не только клеток миокарда, но и клеток проводящей системы сердца, в частности синоатриального и атриовентрикулярного (АВ) -узла, что индуцирует различные нарушения ритма и проводимости.

Ранее считалось, что КМЦ заканчивают свою митотическую активность еще в неонатальном периоде и у взрослых организмов регенерации сердечных клеток при повреждении не происходит. Однако позже появились экспериментальные данные о том, что синтез ДНК продолжается и много лет после рождения ребенка. Хотя с возрастом синтез несколько снижается [42].

Были выдвинуты предположения, что источником новых КМЦ могут быть прогениторные клетки, выделенные из жировой ткани или костного мозга [43]. Показано, что с возрастом снижается функциональность таких клеток-предшественников, а также их количество, что неизбежно ведет к клеточной потере и старению [44]. Также экспериментально подтверждено снижение уровня эндотелиальных клеток-предшественников при развитии атеросклероза [45, 46], СН [47]. А при высоком уровне этих клеток наблюдается торможение процессов ремоделирования ЛЖ у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом [48].

При этом постоянное обновление клеточных компонентов требует утилизации поврежденных макромолекул и дефектных органелл с целью замены их на вновь синтезируемые. Существует множество подобных систем — наибольший интерес с точки зрения старения представляет аутофагия. В процессе аутофагии внутри клетки формируется аутофагосома, в которой происходит накопление поврежденного материала. Затем аутофагосома сливается с лизосомой и подвергается ферментативному расщеплению [49].

Аутофагии подвергаются и Мтх. С возрастом активность этого процесса снижается, в клетке накапливаются «старые» Мтх, увеличенные в объеме, с измененной структурой. Это влечет за собой нарушение функции клетки и ее гибель.

Помимо уменьшения количества КМЦ при старении наблюдают также ряд морфологических изменений в оставшихся клетках. В КМЦ происходит отложение липидов, липофусцина — неразлагающегося пигмента старения, снижение синтеза белков, в т.ч. сократительных.

Была показана корреляционная связь между накоплением в клетке «старых» митохондрий и липофусцина [50]. Липофусцин снижает аутофаготическую мощимость клетки, тем самым повышает количество поврежденных в ней органелл и приводит к старению [51]. Клетки, нагруженные липофусцином, имеют большую чувствительность к окислительному повреждению.

Старение КМЦ проявляется изменением соотношения периодов сокращения и расслабления, которое во многом происходит благодаря нарушению кальциевого гомеостаза. С возрастом в КМЦ уменьшается количество и активность кальциевых каналов L-типа. Ток кальция в клетках старых крыс инактивируется более медленно, чем в клетках молодых, что обуславливает увеличение потенциала действия. В результате снижения и нарушения функции саркоплазматического ретикула уменьшается его способность к обратному захвату кальция. С возрастом замедляется работа кальций-натриевого насоса. Все это приводит к накоплению цитоплазматического кальция, увеличению продолжительности периода сокращения и снижению скорости сокращения [52]. Эти процессы являются адаптивными, поскольку сокращение миокарда с меньшей скоростью энергетически выгодно.

В условиях постоянной гемодинамической нагрузки на миокард и потери КМЦ с возрастом без соответствующего прироста сократительной способности неизбежно развивается реактивная гипертрофия КМЦ, которая увеличивает объем клеток. При этом увеличенные КМЦ не способны к пролиферации в ответ на повышение рабочей нагрузки. Снижается острая реакция на стресс [53].

Процессы, лежащие в основе старения сердца, затрагивают не только КМЦ, но и интерстициальное пространство. С возрастом наблюдается диффузная пролиферация межклеточного вещества, которая выражается в повышении количества фибробластов и/или изменении их функции. Они начинают интенсивно синтезировать коллагеновые волокна. Отмечается увеличение их количества и толщины в результате повышения межмолекулярных сшивок коллагена. В интерстиции с возрастом увеличивается содержание жира и эластичных волокон. Все это ведет к появлению так называемого интерстициального фиброза [54].

Механизм, ответственный за повышение миокардиального фиброза в «стареющем» миокарде, в настоящее время не известен. Есть предположения, что фиброз является следствием замены погибших КМЦ на соединительную ткань. Многие хронические ССЗ могут приводить к так называемому реактивному фиброзу. Большое значение в активации этого процесса имеет также повышение уровней ангиотензина II, альдостерона, эндотелина, цитокинов [55].

Таким образом, уменьшение количества клеток, увеличение их объема и накопление соединительной ткани в миокарде являются основными признаками гипертрофического ремоделирования «стареющего» миокарда.

Морфологические изменения на органном уровне

С возрастом увеличивается масса сердца, толщина его стенок, главным образом, левых отделов, что проявляется в виде гипертрофии миокарда. Увеличивается объем камер сердца. При старении из-за увеличения объема левых отделов сердца усиливается напряжение его стенок для создания более высокого диастолического давления, способного преодолеть избыточную постнагрузку. Длительное напряжение миокардиальной стенки способствует развитию гипертрофии. Увеличение

массы миофибрилл является компенсаторным механизмом, направленным на поддержание силы сокращения миокарда и снижения напряжения в стенке ЛЖ [56].

При старении происходит утолщение эндокарда, более заметное в левом предсердии (ЛП), и отложение бляшек на его поверхности. Изменяется и структура ЛП, оно увеличивается в размере, повышается напряжение его стенок. Выявлена корреляционная связь между объемом ЛП и повышенной МТ, АГ, что нередко выявляется у лиц старшего возраста [57].

На старение сердца оказывает влияние не только потеря и модификация КМЦ, но и клетки интерстициального пространства — фибробласты, основная роль которых заключается в синтезе межклеточного матрикса. Интерстициальная ткань выполняет функцию поддержания структурной и функциональной целостности сердца и способствует координированной механической деятельности. Ассоциированное с возрастом ремоделирование миокарда и эндокарда во многом обусловлено развитием фиброза [58].

Распространение фиброза в миокарде приводит к появлению коллагеновых перегородок, которые изолируют сердечные клетки друг от друга и способствуют нарушению проведения импульсов и электрической нестабильности миокарда [59].

Как было отмечено ранее, при старении уменьшается количество пейсмекерных клеток в синусовом узле, что также предопределяет снижение максимальной ЧСС с возрастом [60].

Нередко в сердце отмечают отложение амилоида и кальция. У пациентов >80 лет определяемые уровни предсердного амилоида были найдены у >80% [61]. Сенильный системный амилоидоз способствует развитию инфильтративной кардиомиопатии (КМП), а также СН у лиц >80 лет. С возрастом увеличивается распространенность амилоидной рестриктивной КМП [62].

У большинства пожилых людей выявляют кальциноз створок клапанов и клапанного кольца. Наиболее часто поражаются митральный и аортальный клапаны. Кальциноз сердечных клапанов происходит в ответ на механический стресс и воспаление. Причем он является не только следствием дегенеративных (атеросклеротических) изменений, но и более сложных процессов, аналогичных кальцификации костей, в виде появления клеток, подобных остеобластам или фибробластам [63]. Процесс кальцификации также затрагивает клетки проводящей системы, что индуцирует различные нарушения ритма в старости [64].

Процессы биологического старения сердца сопровождаются прогрессирующим и необратимым снижением физиологических функций, что является наиболее распространенной причиной смерти у пожилых людей. Заболевания сердца, сопровождающие этот естественный процесс, относятся к внешним причинам старения сердца. Подавление изменений в сердечно-сосудистой системе, сопровождающих старение, может снизить риск развития ассоциированных с возрастом заболеваний. Определение и выбор тактики лечения требуют понимания того, что происходит в процессе старения, как на клеточном, так и на молекулярном уровнях.

Заключение

Старение сердца следует рассматривать в рамках наиболее признанных общих теорий старения. На моле-

кулярно-генетическом уровне взаимодействуют несколько механизмов: соматические мутации, укорочение теломер, дефекты метаболизма белков, накопление дефектных белков и дефекты митохондрий.

Основные признаки старения сердца на клеточном и субклеточном уровнях: уменьшение количества клеток, увеличение их объема, накопление в них липидов, липофусцина, замена КМЦ соединительной тканью.

Литература

- Burke A. Physiology and pathophysiology of poly (ADP-ribose)ylation. *Bioessays* 2001; 23: 795–806.
- Karanjawa ZE, Lieber MR. DNA damage and aging. *Mech Ageing Dev* 2004; 125: 405–16.
- Melov S, Ravenscroft J, Malik S, et al. Extension of life-span with superoxide dismutase/catalase mimetics. *Science* 2000; 289: 1567–9.
- LeDoux SP, Wilson GL. Base excision repair of mitochondrial DNA damage in mammalian cells. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 2001; 68: 273–84.
- Harman D. The biologic clock: the mitochondria? *J Am Geriatr Soc* 1972; 20: 145–7.
- Bandy B, Davison AJ. Mitochondrial mutations may increase oxidative stress: implications for carcinogenesis and aging? *Free Radic Biol Med* 1990; 8 (6): 523–39.
- Jan Gruber, Sebastian Schaffer, Barry Halliwell. The mitochondrial free radical theory of ageing — Where do we stand? *Frontiers in Bioscience* 2008; 13: 6554–79.
- Suh JH, Heath SH, Hagen T. Two subpopulations of mitochondria in the aging rat heart display heterogeneous levels of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2003; 35: 1064–72.
- Ren J, Li Q, Wu S, Li SY, Babcock SA. Cardiac overexpression of antioxidant catalase attenuates aging-induced cardiomyocyte relaxation dysfunction. *Mech Ageing Dev* 2007; 128: 276–85.
- Van Raamsdonk JM, Hekimi S. Deletion of the Mitochondrial Superoxide Dismutase sod-2 Extends Lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genetics* 2009; 5: 1–13.
- Lee CK, Pugh TD, Klopp RG, et al. The impact of alpha-lipoic acid, coenzyme Q10 and caloric restriction on life span and gene expression patterns in mice. *Free Radic Biol Med* 2004; 36: 1043–57.
- Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *J Nutr Biochem* 2007; 18: 567–79.
- Scott BC, Ruoma OI, Evans PJ, et al. Lipoic and dihydrolipoic acids as antioxidants. A critical evaluation. *Free Radic Res* 1994; 20: 119–33.
- José Marín-García. Aging and the Heart. A Post-Genomic View. Springer 2008; 16–8.
- Olovnikov AM. Telomeres, telomerase, and aging: origin of the theory. *Exp Gerontol* 1996; 31 (4): 443–8.
- Young AT, Lakey JR, Murray AG, et al. In vitro senescence occurring in normal human endothelial cells can be rescued by ectopic telomerase activity. *Transplant Proc* 2003; 35: 2483–5.
- Judin V. Long or a short ... or the Nobel Prize for the future of immortality. *Ezhenedel'nik Apteka* 2009; 49: 720. Russian (Юдин В. Долго ли, коротко ли..., или Нобелевская премия за будущее бессмертие. Ежедневник АПТЕКА 2009; 49: 720).
- Collerton J, Martin-Ruiz C, Kenny A, et al. Telomere length is associated with left ventricular function in the oldest old: the Newcastle 85+ study. *Eur Heart J* 2007; 28: 172–6.
- Serra V, von Zglinicki T, Lorenz M, Saretzki G. Extracellular superoxide dismutase is a major antioxidant in human fibroblasts and slows telomere shortening. *J Biol Chem* 2003; 278: 6824–30.
- Oikawa S, Tada-Oikawa S, Kawanishi S. Site-specific DNA damage at the GGG sequence by UVA involves acceleration of telomere shortening. *Biochemistry* 2001; 40: 4763–8.
- Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* 2005; 366: 662–4.
- Matthews C, Gorenne I, Scott S, et al. Vascular smooth muscle cells undergo telomere-based senescence in human atherosclerosis: effects of telomerase and oxidative stress. *Circ Res* 2006; 99: 156–64.
- Mikhail V. Blagosklonny. Impact papers on aging in 2009. *Aging, marh* 2010; 2 (3).
- Bryan TM, Englezou A, Gupta J, et al. Telomere elongation in immortal human cells without detectable telomerase activity. *EMBO J* 1995; 14 (17): 4240–8.
- Adams JM, Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science* 1998; 281: 1322–6.
- Chumakov PM. The p-53 protein: universal functions in a multicellular organism. M.: *Uspehi biologicheskoy himii* 2007; 47: 3–52. Russian (Чумаков П. М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме. М.: Успехи биологической химии 2007; 47: 3–52).
- Shabalin AV, Voevoda MI. Longevity — a model study of the aging process. "Bjulleten" SO RAMN 2006; 4; 11–21. Russian (Шабалин А. В., Воевода М. И. Долгожительство — модель изучения процесса старения. БЮЛЛЕТЕНЬ СО РАМН 2006; 4; 11–21).
- Kervinen K, Savolainen MJ, Salokannel J, et al. Apolipoprotein E and B polymorphisms — longevity factors assessed in nonagenarians. *Atherosclerosis* 1994; 105: 89–95.
- Candore G, Aquino A, Balistreri CR, et al. Inflammation, longevity, and cardiovascular diseases: role of polymorphisms of TLR4. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1067: 282–7.
- Skulachev VP. The aging. *Biohimija* 1997; 62: 1394–9. Russian (Скулачев В. П. Старение организма. Биохимия 1997; 62: 1394–9).
- Baryshnikov AJ, Shishkin JuV. Immunological problems of apoptosis. M.: *Jeditorial URSS* 2002; 320 p. Russian (Барышников А. Ю., Шишкин Ю. В. Иммунологические проблемы апоптоза. М.: Эдиториал УРСС 2002; 320 с).
- Scorrano L, Ashiya M, Buttle K, et al. A distinct pathway remodels mitochondrial cristae and mobilizes cytochrome c during apoptosis. *Dev Cell* 2002; 2: 55–67.
- Kujoth GC, Hiona A, Pugh TD, et al. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science* 2005; 309: 481–4.
- Abdrashitova AT, Belolapenko IA, Panova TN. Dysregulation of apoptosis in aging. *Astrahanskij medicinskij zhurnal* 2010; 2: 26–31. Russian (Абдрашитова А. Т., Белолапенко И. А., Панова Т. Н. Нарушение регуляции апоптоза при старении. Астраханский медицинский журнал 2010; 2: 26–31).
- Long X, Goldenthal MJ, Wu GM, Marín-García J. Mitochondrial Ca²⁺ flux and respiratory enzyme activity decline are early events in cardiomyocyte response to H₂O₂. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 37: 63–70.
- Zajnullin VG, Moskalev AA, Shaposhnikov MV, Taskaev AI. Modern aspects of radiobiology *Drosophila melanogaster*. Apoptosis and aging. *Radiojekonomika* 1999; 39 (1): 49–57. Russian (Зайнуллин В. Г., Москалев А. А., Шапошников М. В., Таскаев А. И. Современные аспекты радиобиологии *Drosophila melanogaster*. Апоптоз и старение. Радиоэкология 1999; 39 (1): 49–57).
- Orsini F, Migliaccio E, Moroni M, et al. The life span determinant p66 Shc localizes to mitochondria where it associates with mitochondrial heat shock protein 70 and regulates trans-membrane potential. *J Biol Chem* 2004; 279: 25689–95.

38. Dil'man VM. The large biologic clock. M.: Znanie 1981; 207 p. Russian (Дильман В. М. Большие биологические часы. М.: Знание 1981; 207 с).
39. Thomas BL, Kirkwood. Understanding the Odd Science of Aging. Cell 2005; 120: 437–47.
40. Reiser KM. Influence of age and long-term dietary restriction on enzymatically mediated crosslinks and nonenzymatic glycation of collagen in mice. J Gerontol 1994; 49: B71–9.
41. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. Circ Res 1991; 68: 1560–8.
42. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. Science 2009; 324: 98–102.
43. Dimmeler S, Leri A. Aging and disease as modifiers of efficacy of cell therapy. Circ Res 2008; 102: 1319–30.
44. Kissel CK, Lehmann R, Assmus B, et al. Selective functional exhaustion of hematopoietic progenitor cells in the bone marrow of patients with post infarction heart failure. JACC 2007; 49: 2341–9.
45. Schmidt-Lucke C, Rossig L, Fichtlscherer S, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. Circulation 2005; 111: 2981–7.
46. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. N Engl J Med 2005; 353: 999–1007.
47. Valgimigli M, Rigolin GM, Fucili A, et al. CD34⁺ and endothelial progenitor cells in patients with various degrees of congestive heart failure. Circulation 2004; 110: 1209–12.
48. Leone AM, Rutella S, Bonanno G, et al. Mobilization of bone marrow-derived stem cells after myocardial infarction and left ventricular function. Eur Heart J 2005; 26: 1196–204.
49. Terman A, Brunk UT. Autophagy in cardiac myocyte homeostasis, aging, and pathology. Cardiovasc Res 2005; 68: 355–65.
50. Terman A, Dalen H, Eaton JW, et al. Aging of cardiac myocytes in culture: oxidative stress, lipofuscin accumulation, and mitochondrial turnover. Ann NY Acad Sci 2004; 1019: 70–7.
51. Terman A, Dalen H, Brunk UT. Ceroid/lipofuscin-loaded human fibroblasts show decreased survival time and diminished autophagocytosis during amino acid starvation. Exp Gerontol 1999; 34: 943–57.
52. Josephson LR, Guia A, Stern MD, et al. Alterations in properties of L-type Ca channels in aging rat heart. J Mol Cell Cardiol 2002; 34: 297–308.
53. Lakatta EG. Cellular and Molecular Clues to Heart and Arterial Aging. Circulation 2003; 107: 490–7.
54. Pollack M, Phaneuf S, Dirks A, Leeuwenburgh C. The role of apoptosis in the normal aging brain, skeletal muscle, and heart. Ann NY Acad Sci 2002; 959: 93–107.
55. Manabe I, Shindo T, Nagai R. Gene expression in fibroblasts and fibrosis: involvement in cardiac hypertrophy. Circ Res 2002; 91: 1103–13.
56. Burlew BS. Diastolic dysfunction in the elderly — the interstitial issue. Am J Geriatr Cardiol 2004; 13: 29–38.
57. Stritzke J, Ricardo M, Marcus P, Duderstadt S. The Aging Process of the Heart: Obesity Is the Main Risk Factor for Left Atrial Enlargement During Aging. JACC 2009; 54: 1982–9.
58. Sun Y, Weber KT. RAS and connective tissue in the heart. Int J Biochem Cell Biol 2003; 35: 919–31.
59. Alessie M, Schotten U, Verheule S, Harks E. Gene therapy for repair of cardiac fibrosis: a long way to Tipperary. Circulation 2005; 111: 391–3.
60. Rehman HU. Age and the cardiovascular system. Hosp Med 1999; 60: 645–52.
61. Kawamura S, Takahashi M, Ishihara T, Uchino F. Incidence and distribution of isolated atrial amyloid: histologic and immunohistochemical studies of 100 aging hearts. Pathol Int 1995; 45: 335–42.
62. Kyle RA, Spittell PC, Gertz MA, et al. The premortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement. Am J Med 1996; 101: 395–400.
63. Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004; 286: E686–96.
64. Barasch E, Gottdiener JS, Larsen EK, et al. Clinical significance of calcification of the fibrous skeleton of the heart and atherosclerosis in community dwelling elderly. The Cardiovascular Health Study (CHS). Am Heart J 2006; 151: 39–47.

Перипроцедурное повреждение миокарда

Акинина С.А.

Учреждение Ханты-Мансийского автономного округа — Югры, «Окружная клиническая больница».
Ханты-Мансийск, Россия

Реваскуляризация миокарда методом чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) широко и эффективно используется для лечения ишемической болезни сердца с достижением немедленного успеха >90%. В зависимости от критериев диагностики, от 5% до 30% этих пациентов могут иметь признаки перипроцедурного повреждения миокарда (ППМ) или инфаркта миокарда (ПИМ). Предикторы развития ППМ, механизмы его появления и особенности клинической картины имеют важное значение в предупреждении ППМ. В определении и диагностике перипроцедурного некроза миокарда и ПИМ и их влияния на исходы до настоящего времени нет единой точки зрения. Согласно новей-

шим исследованиям, анализируемым в этом обзоре, в связи с высокой чувствительностью современных пороговых значений тропонина, возникло предложение о пересмотре современных критериев ППМ.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, перипроцедурный некроз миокарда, перипроцедурный инфаркт миокарда.

Поступила 08/06–2011

Принята к публикации 31/01–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (1): 95–101

Periprocedural myocardial damage

Akinina S.A.

Khanty-Mansiysk Autonomous District — Yugra, District Clinical Hospital. Khanty-Mansiysk, Russia

Percutaneous coronary intervention (PCI), as a method of myocardial revascularisation, is widely and effectively used for the treatment of coronary heart disease (CHD), with immediate success rates of >90%. Depending on the diagnostic criteria, 5–30% of these patients could develop the signs of periprocedural myocardial damage (PMD) or periprocedural myocardial infarction (PMI). PMD predictors, mechanisms of PMD development, and its specific clinical features play an important role in the PMI prevention. At present, there is no universal agreement on the definition and diagnostics of periprocedural

myocardial necrosis and PMI, or on their impact on the clinical outcomes. According to the results of the recent studies, which are presented in this review, the current criteria of PMI might need to be modified, due to the increasingly high sensitivity of the modern threshold levels of troponin.

Key words: percutaneous coronary intervention, periprocedural myocardial necrosis, periprocedural myocardial infarction.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (1): 95–101

Реваскуляризация миокарда методом чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) стала эффективно и широко применяться при лечении ишемической болезни сердца (ИБС) с достижением немедленного успеха >90% [1]. Серьезные острые осложнения ЧКВ встречаются редко, но небольшое и асимптомное выделение биохимических маркеров некроза миокарда после технически успешных интервенций наблюдается достаточно часто [2]. В зависимости от используемых критериев диагностики, 5% — 30% этих пациентов могут иметь признаки перипроцедурного инфаркта миокарда (ПИМ) [3–5]. Кардиологи и терапевты могут столкнуться с больными ИБС, пролеченными посредством ЧКВ и пострадавшими от возможного перипроцедурного повреждения миокарда (ППМ). Клиническое значение этих событий остается предметом существенных противоречий и неопределенности [6–8].

Результаты исследования с применением магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца подтвердили наличие выраженного некроза миокарда при повышении креатинфосфокиназы МВ-фракции (КК-МВ) [9]. В последующем, исследования с определением тропонина (Тр) после ЧКВ показали зависимость между средними, высокими уровнями Тр и признаками некроза мио-

карда при МРТ сердца с гадолинием [10, 11]. Таким образом, увеличение концентрации биомаркеров некроза миокарда при ЧКВ свидетельствует о наличии ППМ. В этой связи достаточно часто возникает вопрос: есть ли отличие между перипроцедурным некрозом миокарда (ПНМ) и ПИМ? Дифференциальная диагностика между ПНМ и ПИМ имеет важное практическое, научное и социальное значение.

Определение и диагностика ППМ

Термин «повреждение миокарда» используется для описания любого повреждения миокарда, которое может привести к обратимому или необратимому изменению его функции и структуры [3]. При ЧКВ повреждение миокарда в основном имеет метаболическую причину, связанную с ишемией.

Разработка в 1970-х и 1980-х гг. быстрого, автоматического и точного лабораторного тестирования на КК-МВ улучшила диагностику острых коронарных событий [12, 13]. Для клиницистов, значения КК-МВ дополнили клинические и электрокардиографические (ЭКГ) данные и стали золотым стандартом для диагностики ИМ. Использование массовых реагентов привело к нарастающей частоте повышений КК-МВ, в основном обусловленных повреждением скелетно-мышечного характера,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: (3467) 39-01-67, 8 (902) 819-93-79

E-mail: nordcardiolog@mail.ru

[Акинина С.А. — заместитель главного врача по терапии].

вследствие их повышенной чувствительности [14–16]. Создание реагентов Тр I (ТрI) и Тр Т (ТрТ) революционизировало диагностику повреждения миокарда. Тр значительно более чувствителен, чем КК-МВ [17, 18], т.к. больше Тр обнаруживают в сердце на грамм миокарда и более высокий процент его поступает в кровь в случае повреждения миокарда [19–21]. Тр в настоящее время выступает в качестве предпочтительного маркера, ввиду его «абсолютной специфичности для ткани миокарда, высокой чувствительности и способности реагировать при микроскопических зонах некроза миокарда» [22, 23].

С учетом необходимости дать определение ПИМ, ESC/ACC/ANA/WHF в 2007г рекомендовали диагностировать ИМ после ЧКВ. ПИМ определяется как повышение кардиомаркеров выше верхнего уровня 99-го перцентиля нормальной популяции при отрицательных базовых уровнях Тр и коэффициенте вариации реагента <10% [24]. Согласно Рекомендациям [24] Тр является предпочтительным биомаркером и повышение верхнего уровня в >3 раза >99-го перцентиля верхней границы нормы (ВГН) определяется как ИМ, связанный с ЧКВ (ИМ типа 4а). С учетом их высокой специфичности и чувствительности, ТрI и ТрТ являются предпочтительными маркерами повреждения миокарда с ожидаемыми пиковыми значениями через 24–48 ч после ЧКВ. Количественное определение КК-МВ с пиковыми значениями через 24 ч после ЧКВ остается предпочтительной альтернативой.

Действующие Руководства ACC/ANA/SCAI по ЧКВ 2005 со специальными дополнениями 2007 и 2009 гг. [25] представляют рекомендацию класса I для измерения КК-МВ и Тр после вмешательства у пациентов с признаками или симптомами, указывающими на ИМ во время или после ЧКВ, а также у пациентов с осложнениями процедуры. Дополнительно, рекомендация класса IIa дана для рутинных измерений кардиомаркеров через 8–12 ч после вмешательства. В любом случае «новый подъем КК-МВ, или ТрТ, или ТрI в >5 раз от ВГН, будет свидетельствовать о наличии клинически значимого ПИМ». Таким образом, согласно действующим рекомендациям нет однозначной точки зрения на определение ПИМ.

Частота ППМ

В среднем частота повышения маркеров ПИМ из-за ЧКВ составляет 25% от всех коронарных процедур (диапазон 0%-70%) [3]. Потенциальные методологические ограничения, описанные в опубликованных исследованиях, такие как принципы исследования, отбор пациентов, длительность наблюдения, выбор биомаркера и его предельного значения, а также количество измерений, могут стать причиной вариабельности частоты повышения уровня маркеров и их прогностического значения. В многочисленных исследованиях постпроцедурное повышение КК-МВ, ТрТ и ТрI выше верхнего порогового значения может быть в пределах 0%-47%, 7%-69% и 5%-53% (в среднем $23 \pm 12\%$, $23 \pm 11\%$ и $27 \pm 12\%$), соответственно.

Предикторы и клиническая картина ППМ

Предикторы ППМ можно разделить на 3 категории: клинические — факторы риска (ФР) пациента, ангиографические — особенности коронарного поражения, процедурные — разновидности и технические особенности ЧКВ.

Факторы, характеризующие клиническое состояние больных — важные детерминанты исходов после ЧКВ

[26–29]. К ним относятся такие как возраст, сахарный диабет (СД), почечная недостаточность (ПН), анемия, атеросклеротическое поражение других сосудистых бассейнов, дисфункция левого желудочка (ЛЖ), нестабильная стенокардия (НС). Мнения о доказанной значимости каждого из них неоднозначны [3].

При многофакторном анализе предиктором повышения ТрI был только возраст [30]. Дополнительные данные были представлены в исследовании [31], где было доказано, что частота неQ-ПИМ (КК-МВ>5 ВГН) была повышенной у пациентов с хронической ПН (ХПН) в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек — 19,0% vs 13,8% ($p < 0,0001$). Анемия ($Hb < 12$ г/дл у женщин и < 13 г/дл у мужчин) была определена как другая сопутствующая патология, повышающая риск ППМ с коэффициентом 1,35 ($p = 0,02$) [32]. Было определено, что системный атеросклероз является более сильным предиктором ППМ, чем многососудистое поражение — коэффициент риска 1,89 vs 1,31 [33].

Сравнили образование КК-МВ после стентирования у 62 пациентов с нестабильными атеросклеротическими бляшками (АБ) (с разрывом), обнаруженными при внутрисосудистом ультразвуковом исследовании (ВСУЗИ) с функцией виртуальной гистологии, с 62 аналогичными пациентами. Независимыми предикторами повышения КК-МВ после ЧКВ были осложненные разрывом АБ и НС [34].

Ангиографические ФР. Существует ограниченное количество опубликованных данных относительно зависимости между поражениями до ЧКВ и уровнями биомаркеров после ЧКВ. Отмечают, что ангиографическими предикторами повышения КК-МВ после ЧКВ были: диффузное поражение коронарных артерий (КА), поражение типа С и многососудистое поражение [33].

По сравнению с рестенозом, интервенция новых поражений связана с повышенным риском ППМ (ФР 1,6–1,8) [3]. ЧКВ при поражении венозного шунта, представляющего собой форму ускоренного атеросклероза, связано с повышенным риском ППМ (ФР 2,2–2,4), напротив, при вмешательстве в связи с рестенозом [35–37] может наблюдаться значимо пониженная частота ППМ. Новые изменения, являющиеся предикторами ППМ, включают: эксцентрические поражения, наличие тромбов, разрыва АБ, прилегающих крупных боковых ветвей, поражения типа С [3, 38].

ФР, связанные с процедурой. Сложные поражения частично связаны с повышенной предрасположенностью к процедурным осложнениям. Оклюзия боковой ветви была связана с ППМ (ФР 1,7–7,9). Диссекция является следующим наиболее часто встречающимся процедурным осложнением (ФР 1,2–1,8), приводящим к угрозе или острому закрытию сосуда, что само по себе приводит к ФР 1,9–8,0. Феномен no-reflow также один из наиболее важных предикторов ППМ (ФР 4,5–5,8). Аналогично, дистальная эмболизация является одним из наиболее значимых предикторов ППМ (ФР 4,4–6,0) [3].

По-видимому, тип вмешательства имеет преобладающее значение по сравнению со специфическими параметрами интервенции. В исследованиях был подтвержден повышенный в ~2 раза риск ППМ при атерэктомии и в 1,2 раза — при применении стентов, по сравнению с баллонной ангиопластикой. Существенное увеличение частоты ППМ при множественном стентировании остается менее доказанным [33].

На основании положения, что стентирование без предилатации уменьшает повреждение сосудистой стенки, прямое стентирование использовалось как стратегия уменьшения ППМ. Отмечено в 1,7 раз уменьшение частоты случаев повышения КК-МВ после прямого стентирования венозных шунтов [39]. Среди 13 рандомизированных исследований, анализирующих ПИМ, только в исследовании DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials) (многоцентровое, рандомизированное исследование сравнения прямого и традиционного стентирования) [40] была отмечена пониженная частота умеренного постпроцедурного повышения КК при прямом стентировании. Следовательно, в настоящее время отсутствуют убедительные данные о благоприятной роли прямого стентирования для предотвращения ППМ.

Можно сделать вывод, что ППМ вызвано сочетанием клинических, ангиографических и процедурных факторов. Обширные ПИМ обычно обусловлены ангиографически видимыми осложнениями, но у большинства пациентов увеличение уровней биомаркеров после ЧКВ происходит при отсутствии видимых осложнений [8, 41].

Клиническая картина. Согласно первоначальным работам у большинства пациентов ППМ остается клинически невыраженным. Последующие исследования доказали, что частота постпроцедурного повышения кардио-маркера от 2,5 до 4 раз выше у пациентов с жалобами на боль в груди после ЧКВ [45]. У ~2/3 пациентов с постпроцедурной болью в груди четко определяли процедурные осложнения. Анализ исследования EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting) [46] показал, что частота ИМ в течение 30 сут. была в 7 раз выше у пациентов с постпроцедурной болью в груди (1,4% vs 10,0%) и чрезвычайно высокой при ее возникновении в первые 4 ч (в >12 раз), или в совокупности с изменениями сегмента ST-T (в >22 раза).

Механизмы ППМ

Установлены два основных механизма ППМ: нарушение кровотока на уровне эпикарда, или, в большинстве случаев, нарушение кровотока на уровне микроциркуляции (МЦ). Были выделены два типа ППМ при МРТ сердца: тип 1 (проксимальный), возникающий вследствие возможного, связанного с ЧКВ, закрытия эпикардиальной КА или окклюзии боковой ветви, и находящейся рядом с местом вмешательства; тип 2 (дистальный), вероятно связанный с нарушением МЦ при разрыве АБ баллоном и стентом с дистальной атероматозной и тромбоцитарной эмболией сосудистого русла, выделением вазоактивных пептидов или их комбинацией, и расположенного ниже по потоку от места вмешательства [5, 11, 42] (рисунок 1). К последнему дистальному типу относится 50–75% всех ППМ [3].

ППМ обнаруживают при МРТ у 25% пациентов после ЧКВ со средним размером ИМ ~5% массы ЛЖ [4]. Размер дистальных ИМ напрямую зависит от степени (ст.) сокращения объема АБ после ЧКВ, поскольку большее количество эмболов направляется дистально от места ЧКВ. Ст. распространенности ПИМ зависит от состава АБ. ЧКВ для АБ с большими некротическими ядрами приводит к большей ст. развития некроза миокарда в отличие от фиброзных АБ [42, 43]. Хотя эмболизация происходит при любом виде вмешательства, во время имплантации стента [44] она является наиболее выраженной. В работе [42] с использованием ВСУЗИ с функцией

виртуальной гистологии (VH-IVUS) было показано, что повышенные уровни TrI после ЧКВ отмечаются при поражениях с большой площадью некротического ядра. Метод VH-IVUS может играть важную роль в диагностике поражений с повышенным риском развития некроза миокарда после ЧКВ.

Прогноз. Современные противоречия в отношении диагностики ППМ

В эру определения КК-МВ и раннего Tr, в многочисленных исследованиях оценивалось клиническое значение повышенных биомаркера после ЧКВ [3, 5]. Общий вывод таких ретроспективных исследований заключался в том, что повышение КК-МВ в >5 раз выше ВГН независимо связывались с повышенным риском внутригоспитальных неблагоприятных сердечных событий, в то время как более низкие уровни не оказывали значительного влияния на внутригоспитальные исходы [47–52]. Результаты нескольких исследований позволяют предположить, что любое повышение уровня КК-МВ связано с ухудшением отдаленного прогноза выживаемости, и что наблюдается прямая зависимость между величиной некроза миокарда и смертностью [1, 48, 50, 51]. В других работах показано, что только обширные ИМ при повышении КК-МВ в 5–8 раз выше ВГН или при наличии новых Q-волн, были предикторами плохого отдаленного исхода, особенно, если они были связаны с неудачной процедурой [47, 49, 52, 53]. В целом, прогноз в основном имел отношение к сердечной смерти, и прогностическое значение было более доказано для КК-МВ, чем TrT или TrI [54–56].

Некоторые более ранние исследования с использованием менее чувствительных реагентов и более высоких пороговых значений Tr отметили повышенные уровни маркеров после ЧКВ, которые оказались значимыми для прогноза [57]. Другие отметили прогностическое значение только при нормальном уровне Tr перед процедурой при значениях после ЧКВ в 5 раз выше ВГН [58]. Частота постпроцедурных повышений Tr имела очень широкий диапазон, а мнения многих исследователей были противоречивы в отношении Tr как независимого предиктора выживания. В результате двух мета-анализов были сделаны выводы о том, что повышенный уровень Tr после ЧКВ несет прогностическую информацию [59,60]. Оба мета-анализа были выполнены под влиянием исследования [61], пришедшего к аналогичному выводу.

В настоящее время, практически все исследования ПИМ были ограничены отсутствием точности, с которой в них определяли предпроцедурный риск. Исследования по оценке зависимости между постпроцедурным уровнем Tr и смертностью в отдаленном периоде, в целом, не исключили пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), многие из которых могли иметь аномальные базовые уровни маркеров при использовании современных реагентов с высокой чувствительностью [1, 30, 58, 62–65]. Недавно, при использовании рекомендованного 99-го перцентиля, было обнаружено, что ~ 1/3 пациентов, которые прошли плановую ЧКВ, имели признаки предпроцедурного ИМ. Пред-, а не постпроцедурный уровень маркера был мощным независимым предиктором смертности в ближайшем и отдаленном периодах [8]. Аналогичные выводы сделаны в результате двух исследований, в которых TrI использовался в рамках универсальной диагностики ИМ [66,67], также как в анализе регистра

EVENT (Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events registry) [68]. Среди пациентов с нормальными значениями Тр до ЧКВ <5% имеют значения КК-МВ, в >5 раз превышающие ВГН после ЧКВ и Q-ИМ встречаются редко (<0,1%). Последние исследования предполагают, что зависимость между ПНМ и исходами после в остальном успешно выполненном ЧКВ, является отражением предпроцедурного риска, который может быть оценен путем измерения исходных уровней Тр с помощью современных высокочувствительных реагентов в сочетании с клиническими и ангиографическими характеристиками [5].

Тот факт, что небольшие повышения уровня Тр не прогнозируют повышенного риска смерти, может быть обусловлен высокой чувствительностью этого маркера для обнаружения повреждения кардиомиоцитов, о чем свидетельствует высокая частота повышения уровня маркера. Следовательно, можно высказать гипотезу, что даже небольшие и потенциально обратимые повреждения миокарда [1, 69], вызванные преходящей, обусловленной процедурой ишемией, повышают содержание Тр и не влияют на прогноз.

Заслуживает внимания одна из последних работ [70], изменившая представление о прогностической значимости маркеров некроза в связи с ЧКВ и возможным разграничении ПНМ и ПИМ. В этом проспективном исследовании поставлена задача дифференциации измерений КК-МВ и Тр с помощью универсального определения ППМ после ЧКВ. В исследование включены 32 пациента, которым выполнены многососудистое ЧКВ, МРТ сердца с гадолинием, измерением ТрI, КК-МВ, и маркеров воспаления до, через 1, 6, 12 и 24 ч после процедуры. Группы (гр.) ППМ определялись следующим образом: гр. 1 — отсутствие поражения (биомаркер <99-го перцентиля); гр. 2 — ПНМ (1–3 99-го перцентиля); гр. 3 — ИМ типа 4а — ПИМ (>3 99-го перцентиля). Проанализированы маркеры воспаления. В результате при использовании маркера КК-МВ в гр. 1, 2 и 3 было 17, 10, и 5 пациентов, соответственно. При этом количество пациентов с ПИМ (ИМ типа 4а), определенным с помощью КК-МВ, было близко к количеству пациентов с новым поражением, обнаруженным на МРТ с гадолинием. Гр., выделенные с помощью КК-МВ, показали прогрессивно увеличивающееся процентное изменение С-реактивного белка (СРБ) и сывороточного амилоида А, что свидетельствовало о нарастающей воспалительной реакции ($p < 0,05$). При использовании в качестве маркера ТрI, 26 пациентов были отнесены к ПИМ (классу ИМ 4а), однако только небольшое количество пациентов имели признаки поражения, обнаруженные при МРТ с гадолинием, и только у 3 пациентов был выявлен некроз. При использовании Тр различий в воспалительной реакции выявлено не было. Таким образом, определение КК-МВ более клинически обосновано для диагностики ПИМ (ИМ типа 4а) при использовании универсального определения. Использование Тр, учитывая его высокую чувствительность, затрудняет возможность разграничения ПНМ и ПИМ, если использовать порог в >3 раз >99-го перцентиля ВГН, согласно имеющимся Рекомендациям [24].

Прогностическое значение ППМ по сравнению со спонтанными ИМ

На основании традиционной концепции ПИМ, представленной выше, в клинических исследованиях это

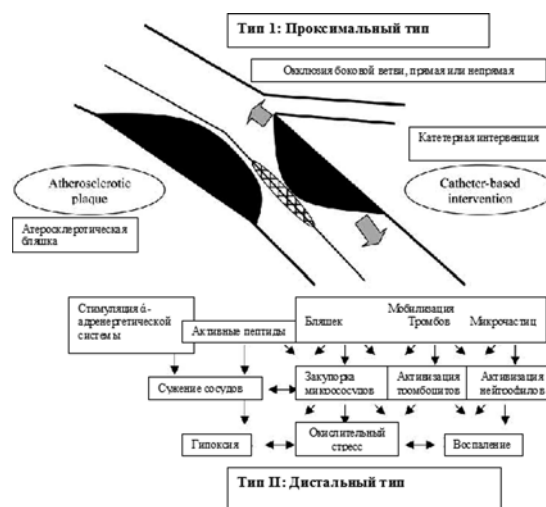


Рис. 1 Два типа перипроцедурного повреждения миокарда: I проксимальный тип относится к первичной сосудистой обструкции эпикарда и II дистальный тип относится к первичной сосудистой обструкции миокарда [3].

осложнение часто сравнивали со спонтанным ИМ [5, 71]. Современное определение ИМ использует специфическую категорию ПИМ (тип 4а) для отличия его от спонтанного ИМ (тип 1 и 2) [24]. Были проанализированы результаты исследования ACRITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) с участием 7773 больных с ОКС без подъема ST (ОКС↓ST), которым были выполнены ЧКВ [41]. ПИМ и спонтанный ИМ во время периода наблюдения развились у 6,0% и 2,6%, соответственно. Среди пациентов с ИМ каждого типа, по сравнению с пациентами без ИМ, смертность через год была существенно выше. Спонтанный ИМ был мощным независимым предиктором повышенного риска смерти в отличие от ПИМ.

ПИМ, хотя и часто служит маркером атеросклеротического процесса и сложности процедуры, но обычно случаев не имеет важного прогностического значения при стабильной ИБС или ОКС↓ST. Обширные ПИМ могут повлиять на прогноз, однако они редко развиваются в отсутствие осложнений при ЧКВ или у пациентов с нормальными исходными уровнями Тр [5].

Настала ли необходимость изменить пороговое значение Тр для диагностики ПИМ?

Относительно недавно исследователи пришли к заключению, что необходимо избегать универсальной диагностики ПИМ на основании Тр в пользу КК-МВ [70, 72, 73]. Сомнения по поводу слишком высокой чувствительности современных пороговых значений Тр для стратификации ППМ усугубляются результатами определения признаков поражения миокарда при МРТ с гадолинием и реакцией воспалительных цитокинов. Точное разграничение ПНМ и ПИМ имеет практическое и научное значение. Понижение порога для ПИМ эпидемиологически увеличит частоту ИМ и может оказать выраженное психологическое воздействие на пациента. Напротив, точный диагноз ПНМ можно воспринимать как относительно доброкачественное последствие процедуры. Определение Тр связано с улучшенной чувствительностью, однако при этом клиницист сталкивается с ухудшением специфичности при диагностике ИМ [23].

Была высказана точка зрения, что при диагностике ИМ и ППМ, КК-МВ должна служить предпочтитель-

ным биомаркером [70]. При существующих критериях определения, Тр является завышено чувствительным показателем, и произвольный предел 3-х 99-го перцентилей не определяет разницы между ПНМ и ИМ типа 4а. Диагностика ИМ после ЧКВ с использованием Тр устанавливает порог на низком уровне, что клинически бесполезно. Переустановка пороговых значений Тр для некроза и ИМ типа 4а позволит обеспечить более стандартизованный подход к диагностике ПНМ и ИМ типа 4а.

Уровни Тр следует рутинно определять до ЧКВ, поскольку нормальное содержание уровня будет соответствовать пациентам с низким риском. Напротив, повышение содержания Тр до ЧКВ свидетельствует, что пациент относится к гр. повышенного риска. Постпроцедурный уровень Тр следует измерять в рутинном режиме у пациентов, которые прошли сложные или осложненные процедуры, или имеют субоптимальные ангиографические результаты, или у тех, кто имел признаки или симптомы ишемии миокарда. Отсутствие необходимости в измерении постпроцедурных уровней Тр после неосложненных, успешных ЧКВ можно обосновать тем, что маловероятно получение дополнительной полезной информации. Роль постпроцедурного мониторинга биомаркеров в целях стратификации риска для вторичной профилактики или измерения качества предстоит установить.

Литература

- Cavallini C, Savonitto S, Violini R, et al. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J* 2005; 26: 1494–8.
- Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. *JACC* 1998; 31: 241–51.
- Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J* 2005; 26: 2493–519.
- Porto I, Selvanayagam JB, Van Gaal WJ, et al. Plaque volume and occurrence and location of periprocedural myocardial necrosis after percutaneous coronary intervention: insights from delayed-enhancement magnetic resonance imaging, Thrombolysis in Myocardial Infarction myocardial perfusion grade analysis, and intravascular ultrasound. *Circulation* 2006; 114: 662–9.
- Prasad A, Herrmann J. Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2011; 364: 433–64.
- Bhatt DL, Topol EJ. Does creatinine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention predict outcomes in 2005? Periprocedural cardiac enzyme elevation predicts adverse outcomes. *Circulation* 2005; 112: 906–15.
- Cutlip DE, Kuntz RE. Does creatinine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention predict outcomes in 2005? Cardiac enzyme elevation after successful percutaneous coronary intervention is not an independent predictor of adverse outcomes. *Circulation* 2005; 112: 916–22.
- Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, et al. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes after percutaneous coronary intervention: an analysis of preintervention and post-intervention troponin T levels in 5487 patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2008; 1: 10–9.
- Ricciardi M, Wu E, Davidson C, et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary interventions associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation* 2001; 103: 2780–3.
- Selvanayagam JB, Petersen SE, Francis JM, et al. Effects of off-pump versus on-pump coronary surgery on reversible and irreversible myocardial injury: a randomized trial using cardiovascular magnetic resonance imaging and biochemical markers. *Circulation* 2004; 109: 345–50.
- Не существует общепринятых пороговых значений уровня Тр, которые определяют «обширный» ПИМ [5], и пока такие значения не установлены четко, содержание КК-МВ в >5 раз превышающее ВГН, наличие новых зубцов Q или комбинация того и другого служат разумными критериями для характеристики обширного ПИМ. Это определение может быть надежно применено только у больных с нормальными уровнями Тр до ЧКВ. Пациенты с обширным ПИМ должны наблюдаться в стационаре дополнительно еще одни сут по причине возможности развития у них аритмии, гемодинамической нестабильности, инфаркта и смерти.
- Возможно, наиболее важным для длительного наблюдения большинства пациентов с ПИМ является то, что они представляют популяцию повышенного риска из-за более тяжелой и нестабильной ИБС [5]. Эти пациенты должны быть объектом эффективной вторичной профилактики на основании современных рекомендаций. Для пациентов со стабильной ИБС и обширным ПИМ, встречающимся в <5% случаев, необходимо длительное наблюдение, как при спонтанном ИМ.

Заключение

В последние два десятилетия появилось много нового в понимании ППМ [3]. Очевидно, что в будущем картина станет еще более ясной и будет достигнут консенсус по всем вопросам ПНМ и ПИМ.

23. Grines CL, Dixon S. A nail in the coffin of troponin measurements after percutaneous coronary intervention. *JACC* 2011; 57: 662–3.
24. Thygesen K, Alpert JS, White HD, on behalf of Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology/American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 22: 2634–53.
25. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of patients with ST — elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). *JACC* 2009; 54: 2205–41.
26. Detre K, Holubkov R, Crowley M, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1985–1986 and 1977–1981. The National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *N Engl J Med* 1988; 318: 265–70.
27. Johansen O, Brekke M, Stromme J, et al. Myocardial damage during percutaneous transluminal coronary angioplasty as evidenced by troponin T measurements. *Eur Heart J* 1998; 19: 112–7.
28. Remppis A, Ehlermann P, Giannitsis E, et al. Cardiac troponin T levels at 96 hours reflect myocardial infarct size: a pathoanatomical study. *Cardiology* 2000; 93: 249–53.
29. Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation* 2001; 103: 2780–3.
30. Natarajan MK, Kreatsoulas C, Velianou JL, et al. Incidence, predictors, and clinical significance of troponin-I elevation without creatine kinase elevation following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2004; 93: 750–3.
31. Gruberg L, Dangas G, Metran R, et al. Clinical outcome following percutaneous coronary interventions in patients with chronic renal failure. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55: 66–72.
32. McKechnie RC, Smith D, Montoye C, et al. Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2004; 110: 271–7.
33. Kini A, Marmur JD, Kini S, et al. Creatine kinase-MB elevation after coronary intervention correlates with diffuse atherosclerosis, and low-to-medium level elevation has a benign clinical course: implications for early discharge after coronary intervention. *JACC* 1999; 34: 663–71.
34. Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, et al. Creatine kinase-MB enzyme elevation and long-term clinical events after successful coronary stenting in lesions with ruptured plaque. *Am J Cardiol* 2005; 95: 355–9.
35. Motmani JC, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation* 1998; 97: 916–31.
36. Ashby DT, Dangas G, Aymong EA, et al. Effect of percutaneous coronary interventions for in-stent restenosis in degenerated saphenous vein grafts without distal embolic protection. *JACC* 2003; 41: 749–52.
37. Wolfram R, Ledorgne L, Cheneau E, et al. Comparison of creatine kinase elevation and outcome of percutaneous coronary interventions for saphenous vein grafts in-stent restenosis versus de novo stenosis. *Am J Cardiol* 2003; 92: 980–3.
38. Mandadi VR, DeVoe MC, Ambrose JA, et al. Predictors of troponin elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 93: 747–50.
39. Ledorgne L, Cheneau E, Pichard A, et al. Effect of direct stenting on clinical outcome in patients treated with percutaneous coronary interventions on saphenous vein grafts. *A Heart J* 2003; 146: 501–6.
40. Ballarino MA, Moreyra EJr, Damonte A, et al. Multicenter randomized comparison of direct vs. conventional stenting the DIRECTO trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 58: 434–40.
41. Prasad A, Gersh BJ, Bertrand ME, et al. Prognostic significance of periprocedural versus spontaneously occurring myocardial infarction after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *JACC* 2009; 54: 477–86.
42. Hong YJ, Mintz GS, Kim SW, et al. Impact of plaque composition on cardiac troponin elevation after percutaneous coronary intervention: an ultrasound analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 458–68.
43. Uetani T, Amano T, Ando H, et al. The correlation between lipid volume in the target lesion, measured by integrated backscatter intravascular ultrasound, and post-procedural myocardial infarction in patients with elective stent implantation. *Eur Heart J* 2008; 29: 1714–20.
44. Bahrmann P, Werner GS, Heusch G, et al. Detection of coronary microembolization by Doppler ultrasound in patients with stable angina pectoris undergoing elective percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2007; 115: 600–8.
45. Kini AS, Lee P, Duffy ME, et al. Postprocedure chest pain after coronary stenting: implications on clinical restenosis. *JACC* 2003; 33–8.
46. Robbins MA, Marso SP, Wolski K, et al. Chest pain — strong predictor of adverse cardiac events following percutaneous intervention (from the Evaluation of Platelet IIb/IIIa inhibitor for Stenting Trial (EPISTENT)). *Am J Cardiol* 1999; 84: 1350–3.
47. Stone GW, Mehran R, Dangas G, et al. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7147 patients. *Circulation* 2001; 104: 642–7.
48. Ellis SG, Chew D, Chan A, et al. Death following creatine kinase-MB elevation after coronary intervention: identification of an early risk period: importance of creatine kinase-MB level, completeness of revascularization, ventricular function, and probable benefit of statin therapy. *Circulation* 2002; 106: 1205–10.
49. Kugelmass AD, Cohen DJ, Moscucci M, et al. Elevation of the creatine kinase myocardial isoform following otherwise successful directional coronary atherectomy and stenting. *Am J Cardiol* 1994; 74: 748–54.
50. Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, et al. Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 1996; 94: 1528–36.
51. Kong TQ, Davidson CJ, Meyers SN, et al. Prognostic implication of creatine kinase elevation following elective coronary artery interventions. *JAMA* 1997; 277: 461–6.
52. Saucedo JF, Mehran R, Dangas G, et al. Long-term clinical events following creatine kinase-myocardial band isoenzyme elevation after successful coronary stenting. *JACC* 2000; 35: 1134–41.
53. Jeremias A, Baim DS, Ho KK, et al. Differential mortality risk of postprocedural creatine kinase-MB elevation following successful versus unsuccessful stent procedures. *JACC* 2004; 44: 1210–4.
54. Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, et al. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomized trial. EPISTENT Investigators. *Lancet* 1999; 354: 2019–24.
55. Lincoff AM, Tcheng JE, Califf RM, et al. Sustained suppression of ischemic complications of coronary intervention by GP IIb/IIIa blockade with abciximab: one-year outcome in EPILOG trial. Evaluation in PTCA to improve long-term outcome with abciximab GP IIb/IIIa blockade. *Circulation* 1999; 99: 1951–8.
56. Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF, et al. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin beta3 blockade with percutaneous coronary intervention. EPIC Investigator Group. Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibition for prevention of ischemic complication. *JAMA* 1997; 278: 479–84.
57. Nienhuis MB, Ottervanger JP, Bilo HJG, et al. Prognostic value of troponin after elective percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Cath Cardiovasc Interv* 2008; 71: 318–24.
58. Kizer JR, Muttref MR, Matthai WH, et al. Role of cardiac troponin T in the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2003; 24: 1314–22.
59. Nienhuis MB, Ottervanger JP, Bilo HJ, et al. Prognostic value of troponin after elective percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71: 318–24.
60. Testa L, Van Gaal WJ, Biondi Zoccai GG, et al. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition. *QJM* 2009; 102: 369–78.
61. Prasad A, Singh M, Lerman A, Lennon RJ, et al. Isolated elevation in troponin T after percutaneous coronary intervention is associated with higher long-term mortality. *JACC* 2006; 48: 1765–70.

62. Nallamothu BK, Chetcuti S, Mukherjee D, et al. Prognostic implication of troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1272–4.
63. Feldman DN, Minutello RM, Bergman G, et al. Relation of troponin I levels following nonemergent percutaneous coronary intervention to short- and long-term outcomes. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1210–5.
64. Cantor WJ, Newby LK, Christenson RH, et al. Prognostic significance of elevated troponin I after percutaneous coronary intervention. *JACC* 2002; 39: 1738–44.
65. Kini AS, Lee P, Marmur JD, et al. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *Am J Cardiol* 2004; 93: 18–23.
66. De Labriolle A, Lemesle G, Bonello L, et al. Prognostic significance of small troponin I rise after a successful elective percutaneous coronary intervention of a native artery. *Am J Cardiol* 2009; 103: 639–45.
67. Cavallini C, Verdecchia P, Savonitto S, et al. Prognostic value of elevation after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3: 431–5.
68. Jeremias A, Kleiman NS, Nassif D, et al. Prevalence and prognostic significance of preprocedural cardiac troponin elevation among patients with stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: results from the Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events registry. *Circulation* 2008; 118: 632–8.
69. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146–50.
70. Lim CCS, van Gaal WJ, Testa L, et al. With the 'universal definition,' measurement of creatine kinase-myocardial band rather than troponin allows more accurate diagnosis of periprocedural necrosis and infarction after coronary intervention. *JACC* 2011; 57: 653–61.
71. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009; 361: 2330–41.
72. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115: 2344–51.
73. Vranckx P, Cutlip DE, Mehran R, et al. Myocardial infarction adjudication in contemporary all-comer stent trials: balancing sensitivity and specificity. *Eur Intervention* 2010; 5: 4.

Возможности современного ингибитора ангиотензин-превращающего фермента зофеноприла в клинической практике: кардиопротективные, антиишемические и антиатерогенные эффекты

Бубнова М. Г.

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

В представленном обзоре обсуждаются вопросы назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в т.ч. перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ). Особый акцент делается на современном ИАПФ — зофеноприле. Обсуждаются его особые фармакологические свойства, рассматриваются дополнительные эффекты, связанные с кардиопротекцией, антиишемическим и антиатерогенным влияниями. Дается обо-

снование клинической эффективности зофеноприла и возможности его более широкого использования в клинической практике.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, зофеноприл, кардиопротекция.

Поступила 09/01–2013

Принята к публикации 31/01–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (1): 102–110

Potential of the modern ACE inhibitor zofenopril in clinical practice: cardioprotective, anti-ischemic, and antiatherogenic effects

Bubnova M. G.

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

The review discusses various aspects of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor therapy in patients with cardiovascular disease (CVD), including acute myocardial infarction (AMI). The focus is on the modern ACE inhibitor zofenopril, its specific pharmacological characteristics, and additional cardioprotective, anti-ischemic, and antiatherogenic

effects. The existing evidence of clinical effectiveness of zofenopril and its potential for a wider use in clinical practice are also addressed.

Key words: myocardial infarction, zofenopril, cardioprotection.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (1): 102–110

К настоящему времени доказано, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является центральным регулятором функциональной активности сердечно-сосудистой и почечной систем. Это предопределяет ключевую роль РААС в развитии и прогрессировании различных сердечно-сосудистых (ССЗ) и почечных (ЗП) заболеваний. РААС — это двухуровневая система, представленная циркулирующей РААС, отвечающей за краткосрочные эффекты сердечно-сосудистой системы: вазоконстрикцию, повышение артериального давления (АД), выделение альдостерона, и тканевой РААС, влияющей на сосудистый тонус и структуру органа через длительно действующие механизмы, например, рост клеток и их гипертрофию.

Центральное место в РААС принадлежит ангиотензину (АТ) II — мощному вазоконстриктору, способному

- повышать через стимуляцию высвобождения других гормонов реабсорбцию натрия и воды, симпатическую и надпочечниковую активность,
- нарушать процессы фибринолиза, иммунной и воспалительной реакции,
- регулировать функциональные и структурные изменения миокардиальной и сосудистой ткани.

АТII образуется из своего предшественника АТI под влиянием активности ангиотензин-превращающего фер-

мента (АПФ). В свою очередь АТI вырабатывается из АТ под влиянием ренина, синтезируемого в юктагломерлярном аппарате почек. Известно, что АПФ может расщеплять и инактивировать брадикинин, действующий как сильный вазодилатор в противовес негативным эффектам АТII.

Тканевой АТII также может образовываться под действием тканевых химаз, т.е. без участия АПФ. Локальные (тканевые) РААС принимают самое активное участие в развитии таких патологических процессов, как атеросклероз, гипертрофия и фиброз, ведущих к прогрессированию ССЗ патологии и печальному итогу сердечно-сосудистого континуума пациента, т.е. к смерти.

Доказано, что ингибиторы АПФ (ИАПФ), подавляя активность АПФ, снижают продукцию АТII, обладают свойствами артериовенозных вазодилаторов, корректируют альдостерон-зависимую задержку натрия в организме, ослабляют антипролиферативное действие и вызывают антидиуретический эффект. При этом они повышают благоприятную активность таких систем как простациклины и оксид азота (NO). Клинические доказательства защитной роли ИАПФ при их использовании получены на протяжении всего сердечно-сосудистого континуума: от коррекции артериальной гипертензии (АГ),

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

[Бубнова М.Г.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза].

в т.ч. осложненной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) или сочетающейся с сахарным диабетом (СД), протеинурией, почечными заболеваниями до лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Клинические наблюдения свидетельствуют о способности ИАПФ проникать в ткани и локально блокировать активность АПФ. Это зависит от степени их липофильности и во многом определяет их терапевтическую эффективность. В таблице 1 представлены фармакодинамические отличия препаратов, в большей степени изученных в контролируемых, рандомизированных, клинических исследованиях (РКИ) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Снижение активности АТII в тканях сердца, эндотелии артерий, артериол и почках прерывает цепочку нейрогуморальных расстройств на клеточном уровне, возникающих при активации тканевой РААС, и препятствует патологическому ремоделированию в органах.

При лечении пациентов с ССЗ выбор класса препаратов и конкретного лекарства основывается на клинических рекомендациях и результатах РКИ. Важно помнить, что не только препараты различных классов, но и средства внутри класса могут быть более или менее предпочтительными в определенных клинических ситуациях из-за своих «дополнительных» преимуществ, приносящих большую клиническую пользу пациенту.

Особенности Зофеноприла

Зофеноприл (Зокардис[®], Берлин-Хеми/А.Менарини) — один из последних ИАПФ, появившийся в арсенале практического врача. В отличие от ряда других ИАПФ в химической структуре молекулы зофеноприла содержится свободная сульфгидрильная (-SH) группа, которая выполняет важную роль антиоксиданта [1]. Зофеноприл обладает высокой липофильностью, что определяет его хорошее проникновение в ткани (благодаря этому свойству он превосходит другие ИАПФ по своей эффективности), высокую степень абсорбции ($\pm 100\%$), выраженный захват тканью сердца и сосудов, активное (70–90%) и продолжительное (в течение 24 ч) ингибирование АПФ во всех отделах сердца, а также на периферии. Благодаря сбалансированному двойному пути элиминации (с желчью и мочой) зофеноприл может назначаться с положительным эффектом пациентам с почечными и печеночными нарушениями.

Преимущества зофеноприла — результат сочетания «классовых» эффектов ИАПФ и его специфического выраженного кардиопротективного действия.

Кардиопротективные эффекты зофеноприла

Отличительная особенность зофеноприла — это высокая кардиоселективность, которая обеспечивает быстрое и полноценное ингибирование сердечного АПФ. АПФ-ингибирующая активность зофеноприла, введенного крысам в дозе 10 мг/кг, достигала 70–90% и проявлялась уже через 4 ч в различных участках сердца (предсердиях, желудочках, полулунных клапанах) и крупных сосудах (аорте, легочной артерии) с сохранением эффекта >24 ч [2].

Благоприятные кардиопротективные свойства зофеноприла, продемонстрированные в экспериментальных исследованиях, проявляются в уменьшении и даже предотвращении повреждения миокарда на фоне ишемии/реперфузии, улучшении его сократительной способности, увеличении коронарного кровотока (КК) и снижении гемодинамических последствий АТII-зависимого ремоделирования.

При изучении влияния различных ИАПФ на КК изолированных сердец крыс показано существенное повышение КК через 5 мин после перфузии зофеноприла (в концентрации 36 мкМ), тогда как каптоприл вызывал данный эффект только при 10-кратном повышении концентрации (до 368 мкМ), а вазодилатирующий эффект рамиприлата проявлялся лишь после 20 мин перфузии [3]. Зофеноприлат (активный метаболит зофеноприла) в отличие от других ИАПФ способен в большей степени потенцировать вазодилатирующий эффект брадикинина на коронарные сосуды через брадикинин-опосредованное высвобождение NO [4].

Продемонстрировано уменьшение повреждения миокарда у крыс после приема зофеноприла *per os* [5]. Зофеноприл (в низкой концентрации 10 мкМ) восстанавливал сократимость левого желудочка (ЛЖ) изолированного сердца крысы после модулируемой ишемии, уменьшал концентрацию лактатдегидрогеназы и креатинкиназы — индикаторов жизнеспособности клеток в оттекающем от сердца перфузате и увеличивал КК [6]. Каптоприл оказывал аналогичное действие, но только при 40-кратном увеличении доз (в концентрации ~400 мкМ), в то же время введение других ИАПФ — эналаприлата или рамиприлата даже в очень высоких концентрациях (>400 мкМ) и фозиноприлата (>100 мкМ) достоверно не улучшало функцию ЛЖ [7].

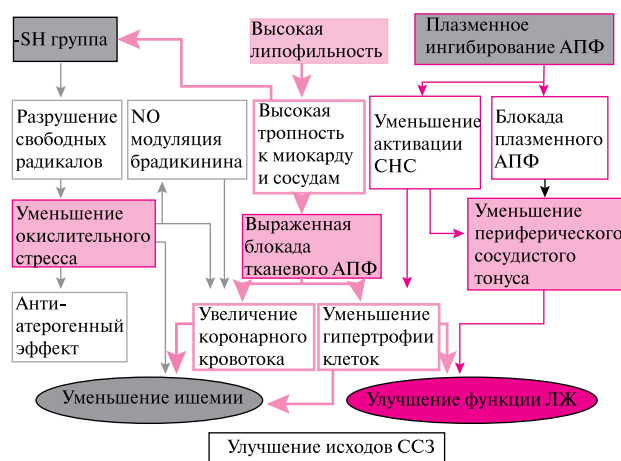
Кардиопротективные свойства зофеноприла, проявляемые при низких концентрациях, установлены в других исследованиях, и на других моделях ишемии/реперфузии. На модели ишемии/реперфузии изолированного сердца кролика продемонстрировано на фоне введения зофеноприла снижение выброса норадреналина и лактата при поддержании митохондриального гомеостаза Ca^{2+} и объема фосфорилирования, а также ослабление активности окислительного стресса (ОС) во время реперфузии [8]. На модели изолированного сердца крысы в условиях 30-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии зофеноприл в сравнении с лизиноприлом и эналаприлатом оказывал более значимый и статистически достоверный эффект по ограничению зоны некроза миокарда [9]. В настоящее время (на моделях *in vivo*) получены сведения о способности зофеноприла при внутривенном (в/в) введении улучшать сократительную функцию миокарда уже в ранний период постишемической реперфузии [10].

Доказано, что различные ИАПФ обладают разной способностью снижать постинфарктную дилатацию ЛЖ (предупреждать постинфарктное ремоделирование) и увеличивать продолжительность жизни при развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН) после экспериментального ИМ [11, 12]. Краткосрочное (5-суточное) применение зофеноприла у крыс с острым ИМ (ОИМ) вследствие перевязки левой коронарной артерии (ЛКА) достоверно уменьшало толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), а продолжительное (6-недельное) назначение — объем и индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ [13].

Применение зофеноприла предотвращало увеличение объема и ММ ЛЖ у собак с поврежденным миокардом вследствие повторных разрядов дефибриллятора, в отличие от лозартана (блокатора рецепторов АТII) [14]. Способность зофеноприла предупреждать развитие электрической нестабильности поврежденного миокарда — важная составляющая характеристики его кардиопротективных свойств. Исходно эти доказательства были получены на модели хро-

Фармакодинамические эффекты ИАПФ наиболее изученных
в контролируемых клинических исследованиях у пациентов, перенесших ОИМ

Эффект	Зофеноприл	Эналаприл	Рамиприл	Лизиноприл	Каптоприл
Липофильность	+++	+	++	0	+
Ингибирование АПФ в сердце (%):					
через 1 ч	91	12	32	22	91
через 8 ч	59	0	0	16	28
через 2 сут.	15	0	0	16	0
Периферическая вазодилатация ↑	++	+	+	+	++
Коронарный кровоток ↑	+++	+	+	+	++
↑ влияние нитратов на коронарный кровоток	+++	-	-	-	++



Примечание: СНС — симпатическая нервная система.

Рис. 1. Кардиопротективные и сосудистые механизмы действия зофеноприла.

нической ишемии и реперфузии у свиней при закрытой грудной клетке [15]. Введение зофеноприла в эксперименте свиньям во время реперфузии уменьшало содержание пуриновых метаболитов и пиковый отток катехоламинов в КК, что вело к снижению частоты возникновения желудочковых тахикардий. Механизм антиаритмического эффекта зофеноприла находится в прямой корреляции с инфаркт-лимитирующим действием и может быть связан с ограниченным образованием АПГ в миокарде. Предполагается, что АПГ проявляет проаритмический эффект за счет усиленного высвобождения норадреналина из миокардиальных симпатических нервных окончаний [16]. В связи с этим уменьшение миокардиальной концентрации АПГ и норадреналина под действием зофеноприла может лежать в основе его антиаритмического эффекта.

Таким образом, зофеноприл обладает повышенным аффинитетом к миокардиальной ткани [17]. Этот факт в совокупности с наличием SH-группы в молекуле зофеноприла может объяснять его большую кардиопротективную эффективность среди ИАПФ: способность увеличивать КК, ограничивать зону некроза миокарда во время ишемии/реперфузии, предупреждать развитие электрической нестабильности после ишемического повреждения миокарда и постинфарктное ремоделирование, а также потенцировать ишемическое preconditioning. Кардиопротективные и сосудистые механизмы действия зофеноприла представлены на рисунке 1. Кардиопротекции зофеноприла содействуют его

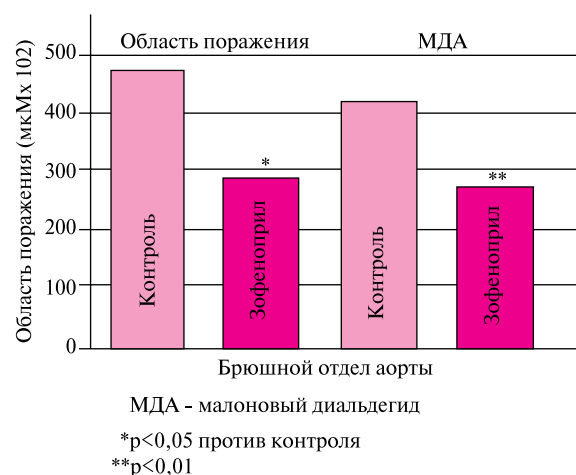


Рис. 2. Антиокислительный и антиатеросклеротический эффекты зофеноприла in vivo у кроликов линии Watanabe с наследственной ГЛП.

антиокислительные свойства — уменьшение образования активных форм кислорода (АФК) и супероксида (на >50%), вазозащитные свойства — защита эндотелия от повреждения свободными радикалами (СР), антиатеросклеротические и антиишемические действия.

Антиатерогенные эффекты зофеноприла

О положительном влиянии препарата на эндотелиальную функцию (ЭФ) судят по его способности стимулировать продукцию NO и подавлять выработку таких вазоконстрикторных факторов, как эндотелин-1 (ЭТ-1). Исследования [18,19] убедительно показали, что зофеноприл стимулирует высвобождение NO из эндотелиальных клеток более интенсивно, чем каптоприл и эналаприл, а также в большей степени, чем лизиноприл и эналаприл подавлял выработку ЭТ-1 эндотелиальными клетками.

Зофеноприлат (его активный метаболит) может улучшать ЭФ также через активизацию митоза клеток эндотелия и усиления их пролиферации, что стимулирует процессы ангиогенеза [20, 21]. Способность зофеноприла противостоять процессам атерогенеза связывают с его антипролиферативным и антимитогенным эффектами в отношении гладкомышечных клеток сосудов. Есть веские экспериментальные и клинические доказательства того, что зофеноприл является активным модулятором ЭФ [22, 23]. Зофеноприл потенцирует сосудорасширяющее действие NO, причем как эндогенного, т.е. высвобождаемого из эндотелия, так и экзогенного, высвобождаемого, например, из нитроглицерина.

Зофеноприл предохраняет NO от инактивации. При этом важное значение имеет активация антиокислительной системы NO, которая сопровождается снижением окисления холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), ингибированием агрегации тромбоцитов, уменьшением экспрессии адгезивных молекул [24]. Зофеноприл достаточно быстро проявляет свое дозозависимое антиокислительное действие и повышает доступность NO (например, эналаприлат дает такой эффект лишь в максимальной дозе) [25].

В рандомизированном, многоцентровом, двойном слепом РКИ ZAAMIS (Zofenopril After Acute Myocardial Infarction Study) сравнивали влияние зофеноприла и лизиноприла на окислительное реперфузионное повреждение у больных, подвергшихся ангиопластике после первого ИМ: зофеноприл проявлял более высокую антиокислительную активность и имел явные преимущества перед лизиноприлом. Зофеноприл в 2 раза активнее, чем эналаприл и каптоприл, подавлял продукцию активных форм кислорода и суперокислительных анионов клетками эндотелия человека, обработанных окисленными ЛНП, и в большей степени снижал уровень малонового диальдегида (МДА) — конечного продукта перекисного окисления [25].

При моделировании атеросклероза у кроликов линии Watanabe с наследственной гиперлипидемией (ГЛП) показано, что зофеноприл (в дозе 0,5 мг/кг/сут. в течение 6 нед.) достоверно уменьшал перекисное окисление ЛНП (по уровню МДА), размер атеросклеротической бляшки (АБ) и содержание в ней пенных клеток, макрофагов, а также область атеросклеротического поражения брюшной аорты именно за счет своих антиокислительных свойств (рисунок 2) [26]. В пятилетнем исследовании [27] прием зофеноприла, но не эналаприла уменьшал толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) у больных АГ.

Зофеноприл, в отличие от рамиприла и атенолола, существенно снижал концентрацию циркулирующих молекул адгезии — VCAM-1, ICAM-1 и E-селектин, играющих ключевую роль в инициации АБ [28]. Следует отметить благоприятное влияние зофеноприла на липидный спектр крови в виде некоторого снижения уровня общего ХС (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке у пациентов с АГ [29]. Все эти данные доказывают способность зофеноприла уменьшать прогрессирование атеросклероза в сосудах. Выраженная эндотелий-протективная и антиокислительная активности зофеноприла, определенным образом реализуются в его особые кардиопротективные (антиатерогенные и антиишемические) эффекты, ведущие к снижению сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов.

Антиишемические эффекты зофеноприла

Зофеноприл — один из немногих препаратов с широким спектром терапевтического действия с одновременным влиянием на многие патогенетические звенья ишемической болезни сердца (ИБС): препарат снижает АД, уменьшает ремоделирование ЛЖ, препятствует повышению давления в ЛЖ в период ишемии, восстанавливает сократимость сердца при реперфузии, усиливает КК, уменьшает пред- и постнагрузку, ингибирует агрегацию тромбоцитов, снижает уровень ингибитора-1 активатора плазминогена, стимулирует высвобождение NO из эндотелия и обладает собственным антиадренергическим действием.

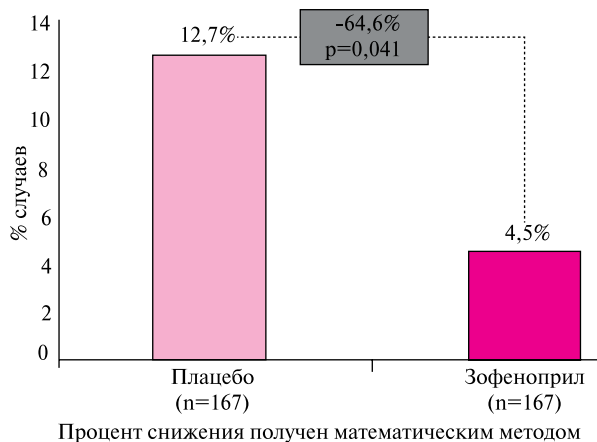


Рис. 3 Развитие основных ССО в исследовании SMILE-III ISCHEMIA.

Важно помнить, что зофеноприл, содержащий SH-группу, существенно потенцирует антиишемические эффекты нитратов и восстанавливает ранее утраченную к ним чувствительность [3]. Известно, что толерантность к нитратам развивается очень быстро, что требует постоянного увеличения их доз. В основе механизма предотвращения развития толерантности к нитратам лежат антиокислительные свойства зофеноприла, связанные с SH-группой. Такое свойство зофеноприла необходимо активно использовать в реальной клинической практике, поскольку большинство российских пациентов со стенокардией в качестве антиишемических препаратов получают именно нитраты: в исследовании ПОРА (Клиническая Программа Оценки эффективности симвастина у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или сахарным диабетом типа 2) (2008 год) — 81,6% пациентов и в исследовании ПЕРСПЕКТИВА (Перспектива антиангинальной терапии в России. Предупреждение МВ в комплексной вторичной профилактике у пациентов с ИБС и сопутствующими заболеваниями) (2010 год) — 53,3% пациентов.

Данные из экспериментальных работ об антиишемическом действии зофеноприла подтвердились в специально проведенном двойном слепом, плацебо-контролируемом РКИ SMILE (Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) -ISCHEMIA (SMILE-III ISCHEMIA), включавшем 349 больных, перенесших ОИМ и получавших тромболитическую терапию (ТЛТ) на фоне сохраненной систолической функции ЛЖ — фракция выброса (ФВЛЖ) >40% [30]. На фоне стандартной терапии 117 больных получали зофеноприл (в дозе 30–60 мг/сут.) и 172 больных — плацебо. В исследовании изучалось влияние препарата на «общую ишемическую нагрузку», включавшую сумму следующих событий: появление новых ЭКГ-изменений в т.ч. по данным 48-часового мониторинга ЭКГ, изменений ЭКГ и/или симптомов стенокардии во время нагрузочного теста, развитие повторного ИМ, потребность в проведении реваскуляризации миокарда из-за стенокардии или любых других клинических симптомов. После 6 мес. лечения зофеноприлом достоверно (vs плацебо) снижалась: частота «общей ишемической нагрузки» — 20,3% vs 35,9%, соответственно (p=0,001); частота ишемических изменений при ЭКГ-мониторировании — 10,7% vs 22,2% (p=0,0027).

Ранняя смертность больных ОИМ и степень ингибирования сердечного АПФ

Исследования	SMILE зофеноприл	ISIS-4 каптоприл	GISSI-3 лизиноприл
Различие в числе смертельных исходов в активной и контрольной группах (<24 ч/всего)	7/15	14/14	21/76
% спасенных жизней на 0-1-е сут ИМ	46,7	30,8	27,6
Ингибирование сердечного АПФ через 3 ч после приема дозы [37]	73%	62%	24%

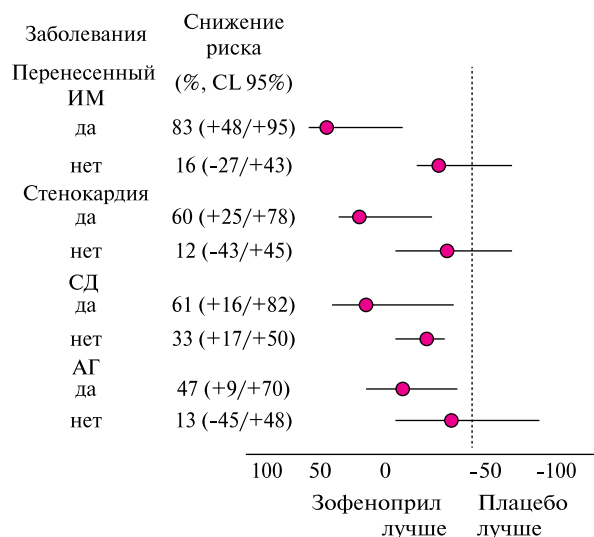


Рис. 4 Сопутствующие заболевания и снижение риска комбинированной точки в исследовании SMILE.

и выполнении нагрузочного теста — 14,2% vs 26,7% ($p=0,024$), развитие новых случаев стенокардии при нагрузке — 4,7% vs 14,3% ($p=0,017$) и серьезных нарушений ритма сердца — 3,8% vs 10,5% ($p=0,048$). Основные ССО (смерть, СН, гипотония или АГ) на терапии зофеноприлом развивались достоверно реже (рисунок 3).

Таким образом, исследование SMILE-III ISCHEMIA доказало наличие у зофеноприла антиишемических эффектов, подтвердив выводы доклинических испытаний. В исследованиях ряда других ИАПФ не был установлен антиишемический эффект у этой категории пациентов. Зофеноприл играет значимую роль во вторичной профилактике ИБС, особенно у больных, перенесших ОИМ и не имевших показания для назначения ИАПФ.

Клинические эффекты зофеноприла при ИМ

В КРИ SAVE (Survival and Ventricular Enlargement), AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy), TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation), CONSENSUS-II (Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II), ISIS-4 (International Study of Infarct Survival), CCS-1 (Chinese Cardiac Study), GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-3) и SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) были получены доказательства целесообразности назначения ИАПФ (каптоприл, рамиприл, трандолаприл, зофеноприл, эналаприл и лизиноприл) при ОИМ с целью улучшения прогноза жизни пациентов. Однако эффективность различных ИАПФ при ОИМ варьировала.

Данные мета-анализа исследований SAVE, AIRE и TRACE показали, что терапия ИАПФ (каптоприлом в целевой дозе 50 мг 3 раза/сут., рамиприлом в целевой

дозе 5 мг 2 раза/сут. и трандолаприлом в целевой дозе 4 мг 1 раз/сут.) снижала смертность с 29,1% до 23,4% в среднем за 2,6 года, количество повторных ИМ с 13,2% до 10,8% и госпитализаций по поводу ХСН с 15,5% до 11,9% [31].

Исследования, в которых назначение ИАПФ осуществлялось в пределах 24 ч от начала ИМ, показали, следующие результаты [32,33]:

— CONSENSUS-II — применение эналаприла в целевой дозой до 20 мг 2 раза/сут. недостоверно повышало (+10%) риск смерти (исследование было прекращено досрочно, особенно высокий риск смерти был у больных ИМ при уровне САД <90 мм рт.ст.); установлено, что эналаприл не влиял на исходы неQ-ИМ и достоверно улучшал прогноз больных при Q-ИМ.

— GISSI-3 — применение лизиноприла в целевой дозе до 10 мг/сут. снижало риск смерти на 12% ($p=0,03$).

— ISIS-4 — применение каптоприла в целевой дозе 50 мг 2 раза/сут. снижало риск смерти на 9% ($p=0,04$), а у больных, получавших нитраты, на 17%.

Исследование, в которых назначение ИАПФ осуществлялось в пределах 36 ч от начала ИМ: исследование CCS-1 с каптоприлом в дозе 12,5 мг 3 раза/сут. (только 27% больных получали ТЛТ); не было достоверного снижения 35-суточной смертности (в группе каптоприла 9,1% и плацебо 9,6%).

Мета-анализ 4-х исследований CONSENSUS II, GISSI-3, ISIS-4 и CCS-1 ($n=98\,496$) с назначением ИАПФ в ранние сроки ОИМ показал достоверное снижение общей смертности на 7% ($p<0,004$) и позволил выделить группу больных с наиболее благоприятным влиянием ИАПФ на течение и исход заболевания: возраст 65–74 года, ИМ передней стенки, уровень САД > 150 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) > 100 уд/мин, СД с наибольшим эффектом в первую нед заболевания.

Эффективность и безопасность назначения зофеноприла в лечении больных с различными формами и стадиями ОИМ оценивалась в проекте SMILE [34]. Пилотное исследование SMILE включало 204 пациента с ОИМ различной локализации, которые в первые 24 ч. рандомизировались на прием зофеноприла (30–60 мг 2 раза в сут.) или стандартной терапии (плацебо) без ИАПФ [35]. Лечение зофеноприлом ассоциировалось с небольшим снижением (в первые несколько сут) смерти — 7,8% vs 10,7% на плацебо и достоверным снижением доли пациентов с ССО (острой левожелудочковой недостаточностью, желудочковыми аритмиями, стенокардией) как в раннем, так и позднем постинфарктном периодах.

В плацебо-контролируемом РКИ SMILE-I участвовали больные ($n=1556$) ОИМ передней локализации, которые по разным причинам не получали ТЛТ. Это отличало данное исследование от других «ранних» исследований. Начальная доза зофеноприла — 15 мг/сут., целевая доза — 60 мг/сут. (была достигнута у 79% больных) или плацебо (лечение назначалось в первые

24 ч. от начала заболевания) [36]. SMILE-I должно было ответить на два главных вопроса: действительно ли ИАПФ зофеноприл улучшает прогноз больных ОИМ и способен ли даже кратковременный прием этого препарата обеспечить долгосрочное (в течение года) сохранение положительного терапевтического эффекта.

Назначение зофеноприла больным ОИМ по сравнению с плацебо достоверно снизило (за 6 нед.) общее число случаев смерти и тяжелой застойной СН на 34% ($p=0,018$), т.е. зофеноприл предотвращал 35 случаев смерти и тяжелой СН на 1 тыс. леченых больных. Показатель ранней смертности — уже в первые сут в группе зофеноприла был ниже на 46% (!) ($p=0,018$). Стенокардия в течение 6 нед. развивалась реже на зофеноприле — снижение риска на 18% vs плацебо ($p=0,08$). Очевидно, что наибольший эффект от подавления АПФ, получаемый в раннюю фазу ИМ, можно объяснить как предотвращением ремоделирования ЛЖ, так и собственным кардиопротективным действием зофеноприла. В течение годичного наблюдения общая смертность в группе зофеноприла оставалась на 29% ниже vs контрольной группы ($p=0,011$). Это произошло, главным образом, за счет уменьшения числа случаев внезапной сердечной смерти (DCC) — 12,9% vs 22,5%, снижение риска на 63%, и смерти от прогрессирующей СН — 28,5% vs 35,1%, снижение риска на 31%.

Клиническая целесообразность назначения ИАПФ в первые часы ИМ в значительной степени определялась размерами некроза: впечатляющим эффект оказался у больных с распространенным ИМ (с формированием патологического зубца Q): снижение риска на фоне зофеноприла составило 48,2% vs плацебо ($p=0,049$), в то же время снижение риска на 23% не достигло достоверности ($p=0,48$) у больных с неQ-ИМ.

Прямое сравнение результатов трех главных исследований (SMILE-I, GISSI-3 и ISIS-4) с ранним назначением ИАПФ больным ОИМ продемонстрировало более высокую клиническую эффективность зофеноприла по снижению ранней смертности vs каптоприла и лизиноприла (таблица 2). Это в значительной степени отражает способность изучаемых препаратов ингибировать сердечный АПФ (зофеноприл>каптоприл>лизиноприл) и свидетельствует о прямом вовлечении степени блокады тканевой РААС в терапевтические эффекты ИАПФ у пациентов с ОИМ [38, 39]. Это вместе с проведенными доклиническими исследованиями доказывает, что зофеноприл является серьезным кардиопротективным средством по сравнению с различными представителями того же класса.

К потенциальным позитивным механизмам кардиопротекции зофеноприла при ОИМ можно отнести следующие: снижение пред- и постнагрузки на ЛЖ, раннее улучшение диастолической функции, снижение симпатической стимуляции, восстановление баланса между потребностью и доставкой кислорода в миокард, положительное влияние на повреждение миокарда вследствие реперфузии, уменьшение размеров зоны некроза миокарда, стимулирование активации эндогенного фибринолиза.

Насколько безопасно в плане развития гипотонии назначение ИАПФ в ранние сроки ОИМ? Ответ на этот вопрос был дан в сравнительном, двойном слепом, контролируемом РКИ SMILE-II ($n=1024$). Установлено достоверное преимущество липофильного зофеноприла (в стартовой дозе 7,5 мг/сут. с повышением дозы до 30 мг

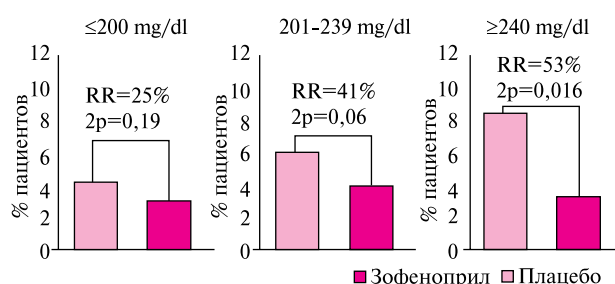


Рис. 5 Влияние зофеноприла на смертность и тяжелую ХСН у больных с различным уровнем ОХС в исследовании SMILE.

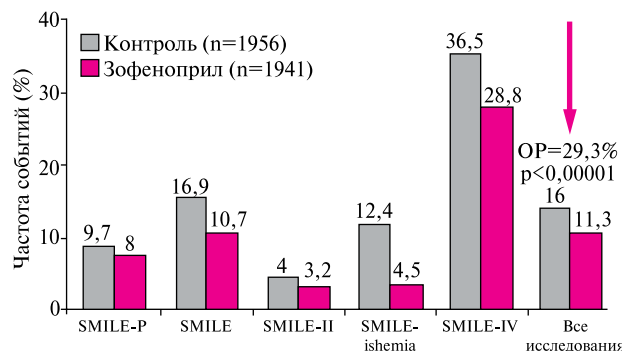


Рис. 6 Частота крупных ССО у больных ОИМ, получавших раннюю терапию зофеноприлом, по сравнению с контрольными группами в программе SMILE.

2 раза/сут.) по сравнению с гидрофильным лизиноприлом (в стартовой дозе 2,5 мг/сут. с титрованием дозы до 10 мг/сут.) по клинической эффективности и безопасности у больных ОИМ передней стенки, которым проводилась ТЛТ [40]. Лечение начинали в первые 12 ч после завершения ТЛТ и продолжали в течение 6 нед. В группе больных, получавших зофеноприл, смертность была несколько ниже (3,2%), чем у принимавших лизиноприл (4,0%). Общая частота развития выраженной гипотонии, связанной с самим заболеванием, при лечении зофеноприлом и лизиноприлом достоверно не различалась — 10,9% и 11,7% соответственно ($p=0,38$). Но частота развития лекарственной гипотонии была достоверно ниже на зофеноприле, чем на лизиноприле как в первые 48 ч — 3,2% и 5,8% соответственно ($p=0,031$) и через 5 сут. — 4,4% vs 7,7% ($p=0,017$), так и через 6 нед. — 6,7% vs 9,8% ($p=0,048$). Эти аргументы свидетельствуют о предпочтительности использования в первые часы ИМ, когда риск гипотензивных реакций особенно велик, именно зофеноприла.

Можно полагать, что меньшее число развития тяжелой гипотонии на терапии зофеноприлом против лизиноприла в большей степени определялось их разной способностью влиять на деградацию брадикинина [41]. Как показано в доклинических наблюдениях, гемодинамические эффекты зофеноприла в меньшей степени, чем эффекты других ИАПФ зависят от активности кининовой системы, которая играет важную роль в ранней гипотензивной реакции пациентов с ИМ, особенно на фоне лечения стрептокиназой [42]. Вместе с тем сглаженный эффект зофеноприла на профиль АД во время острой фазы ИМ, обусловленный меньшим его влиянием

на деградацию брадикинина, может быть компенсирован после ИМ у пациентов с АГ присутствием SH-группы в молекуле препарата, которая повышает доступность и функциональную активность NO на эндотелиальном уровне. Существенные различия между зофеноприлом и лизиноприлом в такой специфической ситуации были продемонстрированы ранее [43]. Способность зофеноприла предотвращать избыточное снижение АД во время острой фазы ИМ и в то же время эффективно контролировать АД у пациентов с АГ позволила говорить о наличии у препарата определенной «фармакологической пластичности», которая весьма полезна в клинических ситуациях, связанных с нестабильностью гемодинамики. Поэтому зофеноприл (при соблюдении режима дозирования) может безопасно назначаться пациентам с ОИМ, получающим ТЛТ. Использование зофеноприла позволяет увеличить долю пациентов с ОИМ, которых можно безопасно лечить ИАПФ.

Клинические эффекты зофеноприла в особых группах пациентов

В рамках программы SMILE было произведено всестороннее изучение липофильного ИАПФ зофеноприла при ОИМ в различных клинических ситуациях [44].

Пожилые. У пожилых пациентов (>70 лет) с ОИМ влияние зофеноприла на первичные и вторичные конечные точки в исследовании SMILE было сопоставимо с таковым у пациентов среднего возраста. При этом не потребовалось никакой коррекции дозы.

Больные АГ. В подгруппе больных АГ ($n=565$, 39,2%), прием зофеноприла с первых часов ИМ в течение 6 нед. снижал относительный риск смерти или тяжелой ХСН на 40% ($2p<0,05$) и к концу года риск смерти на 39% ($2p<0,05$). Частота ХСН легкой и средней степени тяжести в группе зофеноприла также была значительно снижена — 9,4% vs 14,1% в группе плацебо ($2p<0,05$) [44]. При этом профилактическая эффективность зофеноприла в группе больных АГ в анамнезе оказалась значительно выше, чем у нормотоников — снижение на 39,3% ($p<0,05$) vs 23,4% ($p=0,022$), соответственно. Раннее назначение зофеноприла больным АГ позволяет на 1 тыс. леченых сохранить 25 жизней и предотвратить 61 случай смерти и тяжелой СН.

Пациенты с СД. Действие зофеноприла было изучено у 303 (20,0%) больных СД [45]. Лечение в течение 6 нед. больных данной группы зофеноприлом привело к значимому снижению частоты как первичной конечной точки — 8,6% vs 18,3% на плацебо ($p=0,019$), так и тяжелой СН — 0% vs 7,3% ($p=0,001$).

При этом эффект от лечения зофеноприлом при СД был больше, чем при его отсутствии. В то же время годовая смертность значительно снизилась у больных без СД — 9,1% vs 13,8% на плацебо ($p=0,010$), чем у диабетиков — 13,7% vs 16,5% на плацебо ($p=0,52$). Результаты исследования SMILE подчеркивают необходимость длительного лечения зофеноприлом пациентов, перенесших ИМ и страдающих СД: как показывают расчеты, у больных ИМ в анамнезе раннее назначение зофеноприла позволяет предотвратить 93 случая смерти и тяжелой СН на 1 тыс. леченых больных.

Пациенты со стенокардией и ИМ в анамнезе. Клиническая польза зофеноприла существенно увеличивается у пациентов, имевших в анамнезе стенокардию или ИМ (рисунок 4). Положительные эффекты лечения зофеноприлом у этих категорий пациентов объясняются

модуляцией факторов, ассоциированных с АПФ и ответственных за прогрессирование ИБС и атеросклероза: АГ, ремоделирование ЛЖ, коронарная вазодилатация, агрегация тромбоцитов, уровень активности тканевого активатора плазминогена-1, симпатoadреналовой системы (САС) и др. В этом же аспекте обсуждается вклад доказанных в эксперименте антиишемических свойств зофеноприла.

Пациенты с метаболическим синдромом (МС). Из 1418 пациентов с острым ИМ, включенных в ретроспективный анализ исследования SMILE, МС был у 686 пациентов (48,3%) [47]. За 6 нед. лечения зофеноприлом снижение смертности или тяжелой СН составляло у пациентов с МС — 29,4% ($p=0,048$) и без МС — 19,1% ($p=0,071$), т.е. было более выражено при МС. Это очень важно с клинической точки зрения, поскольку доля лиц с МС в общей популяции весьма велика и продолжает увеличиваться [47]. Причина, по которой зофеноприл достаточно эффективен у больных с МС, кроется в самих механизмах его развития, связанных с инсулинорезистентностью (ИР) и гиперинсулинемией (ГИ). Такие нарушения часто сопровождаются повышением экспрессии РААС на тканевом уровне, что и обуславливает плохой прогноз в отношении прогрессирования ССЗ у больных с МС. Зофеноприл способен воздействовать на данный механизм через блокирование тканевой РААС.

Пациенты с гиперхолестеринемией (ГХС). Профилактическое действие зофеноприла на риск ССО подтвердилось у пациентов с ОИМ, имевших повышенный уровень ХС в крови (рисунок 5) [48].

Комбинация ИАПФ с другими препаратами

Результаты РКИ с ИАПФ свидетельствуют о целесообразности их сочетания с другими препаратами, которые принимают пациенты, перенесшие ИМ. В первую очередь, речь идет о приеме стратегических для больных с ИМ фармакопрепаратов: антиагрегантов — ацетилсалициловой кислоты (АСК) и β -адренолокаторов (β -АБ). Согласно современным рекомендациям ИАПФ рассматриваются как средства рациональной фармакотерапии при лечении больных АГ, СД, признаками дисфункции ЛЖ или симптомами СН.

Проблема сочетанного использования ИАПФ с АСК имеет некоторые противоречия. ИАПФ активно высвобождает вазодилатирующие простагландины, тогда как АСК блокирует циклооксигеназу. Отсюда закономерно предположить, что ингибирование синтеза простаглицина АСК может уменьшать вазодилатирующие свойства ИАПФ [49]. Клинический эффект ИАПФ может снижаться на фоне приема АСК, особенно у пациентов с дисфункцией ЛЖ и СН. Так в исследовании HOPE-TOO у больных, получавших АСК, эффективность рамиприла была достоверно ниже [50]. В то же время в мета-анализе [51] показано, что у 86484 пациентов, получавших ИАПФ с АСК, различий в показателях 30-суточной смертности не было.

Целью двойного слепого, проспективного исследования SMILE-IV было выяснить, имеются ли различия в эффективности зофеноприла (60 мг) и рамиприла (10 мг) при их одновременном приеме с АСК у больных с дисфункцией ЛЖ после ОИМ ($n=771$) [52]. Несмотря на то, что оба ИАПФ хорошо снижали АД, у больных, получавших зофеноприл, годовая смертность и госпитализация по поводу ССО были ниже, чем у больных, получавших рамиприл (снижение риска на 30%, $p=0,028$). Преимущества зофеноприла перед рамиприлом особенно

были очевидны у пожилых пациентов (>65 лет), больных со сниженной функцией почек, а также страдающих АГ.

В отличие от рамиприла фармакологическая активность зофеноприла под действием АСК (по данным *post-hoc* анализа исследования SMILE) не изменяется, т.е. клиническая эффективность зофеноприла у больных, получавших и не получавших АСК, одинакова. Итак, результаты исследования SMILE-IV свидетельствуют о явном преимуществе зофеноприла перед рамиприлом при комбинации ИАПФ с АСК: зофеноприл эффективнее рамиприла и/или меньше фармакодинамически взаимодействует с АСК. Это, очевидно, связано с особенными уникальными механизмами действия зофеноприла.

Благодаря своим химическим свойствам, эффективный сульфгидрильный ИАПФ — зофеноприл, характеризующийся высокой липофильностью, антиокислительными и кардиопротективными свойствами, может быть рекомендован для лечения и профилактики ССЗ и, в частности, ИМ. Согласно суммарным результатам всех исследований программы SMILE, частота крупных ССО у больных ИМ, получавших раннюю терапию зофеноприлом, была существенно ниже — снижение относительного риска (ОР) на 29,3% ($p < 0,00001$) (рисунок 6).

Заключение

После программы SMILE и других РКИ для клинической практики были сформулированы рекомендации о необходимости индивидуализировать подход к использованию ИАПФ в раннем постинфарктном периоде, и конкретизированы показания для их применения. Использование ИАПФ (выбор делается в пользу препаратов с доказательной базой) при ОИМ клинически наиболее эффективно после стабилизации центральной гемодинамики, при отсутствии гипотонии, или других противопоказаний для применения ИАПФ. Лечение ИАПФ следует начинать с минимальных доз и постепенно титровать до индивидуально переносимой дозы у всех пациентов, перенесших ОИМ, независимо от сроков заболевания, проводимого лечения и степени риска развития осложнений, особенно при переднем ИМ, блокаде ветвей пучка Гиса, систолической дисфункции ЛЖ, клинических признаках СН, начиная с первых сут заболевания (в идеале после завершения ТЛТ). Преимущества зофеноприла становятся очевидными уже на ранней стадии болезни и могут быть обусловлены как уменьшением АТФ в крови и в тканях, так и особыми «уникальными» характеристиками препарата — его выраженными антиатерогенными, антиишемическими и кардиопротективными свойствами.

Литература

- Mak T, Freedman AM, Dickens BF, et al. Protective effects of sulphhydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitors against free radical injury in endothelial cells. *Biochemical. Pharmacology* 1990; 40 (9): 2169–75.
- Sun Y, Mendelsohn FA. Angiotensin converting enzyme inhibition in heart, kidney, and serum studied ex vivo after administration of zofenopril, captopril, and lisinopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (4): 478–86.
- Van Gilst WH, De Graeff PA, De Leeuw MJ, et al. Converting enzyme inhibitors and the role of sulphhydryl group in the potentiation of exo- and endogenous nitrovasodilators. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18: 429–36.
- De Graef PA, Van Gilst WH. The effect of bradykinin on coronary flow and its potentiation by SH-containing ACE-inhibitors. *Recent Prog Kinins* 1992; 38: 110–8.
- Sacco G, Bigioni M, Evangelista S, et al. Cardioprotective effects of zofenopril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, on doxorubicin-induced cardiotoxicity in the rat. *Eur J Pharmacol* 2001; 414: 71–8.
- Grover GJ, Sleph PG, Dzwonczyk S, et al. Effects of different angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors on ischemic isolated rat hearts: relationship between cardiac ACE inhibition and cardioprotection. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 257: 919–29.
- Liu X, Engelman RM, Ronson JA, et al. Attenuation of myocardial reperfusion injury by sulphhydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitors. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992; 6: 437–43.
- Ferrari R, Cargnoni S, Curello C, et al. Protection of the ischemic myocardium by the converting-enzyme inhibitor zofenopril: Insight into its mechanism of action. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 694–704.
- Frascarelli S, Ghelardoni S, Ronca-Testoni S, et al. Cardioprotective effect of zofenopril in perfused rat heart subjected to ischemia and reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43: 294–9.
- Przyklenk K, Kloner RA. Angiotensin converting enzyme inhibitors improved contractile function of stunned myocardium by different mechanisms of action. *Am Heart J* 1991; 121: 1319–30.
- Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg CR, et al. Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation* 1985; 72: 406–12.
- Sweet CS, Emmert SE, Stabilito II, et al. Increased survival in rats with congestive heart failure treated with enalapril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10: 636–42.
- Pinto YM, Van Wijngaarden J, Van Gilst WH, et al. The effects of short and long-term treatment with an ACE-inhibitor in rats with myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* 1991; 86 (Suppl. 1): 165–72.
- McDonald KM, Garr M, Carlyle PF, et al. Relative effects of alpha 1-adrenoceptor blockade, converting enzyme inhibitor therapy, and angiotensin II subtype 1 receptor blockade on ventricular remodeling in the dog. *Circulation* 1994; 90: 3034–46.
- Tio AR, de Langen CD, de Graeff PA, et al. The effects of oral pretreatment with zofenopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, on early reperfusion and subsequent electrophysiologic stability in the pig. *Cardiovasc Drug Ther* 1990; 4: 695–704.
- Grassi G, Seravalle G, Bertinieri G, et al. Behaviour of the adrenergic cardiovascular drive in atrial fibrillation and cardiac arrhythmias. *Acta Physiol Scand* 2003; 177: 399–404.
- Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovasc Drug Rev* 1999; 17: 115–33.
- Scribner AW, Loscalzo J, Napoli C, et al. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. *Eur J Pharmacol* 2003; 482: 95–9.
- Buikema H, Monnick SH, Tio RA, et al. Comparison of zofenopril and lisinopril to study the role of the sulphhydryl group in improvement of endothelial dysfunction with ACE-inhibitors in experimental heart failure. *Br J Pharmacol* 2000; 130 (8): 1999–2007.
- Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovasc Drug Rev* 1999; 17: 115–33.
- Brogelli L, Parenti A, Capaccioli S, et al. The angiotensin converting enzyme inhibitor zofenopril prevents endothelial cell apoptosis and promotes coronary angiogenesis in vitro. *FASEB J* 1999; 13: A528.
- Napoli C, Sica V, de Nigris F, et al. Sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2004; 148 (1): e 5.
- Pasini AF, Garbin U, Nava MC, et al. Effect of sulphydryl and non-sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007; 20: 443–50.
- Cominacini L, Pasini A, Garbin U, et al. Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules on endothelial cells by reducing reactive oxygen species. *Am J Hypertens* 2002; 15: 891–5.

25. Scribner AW, Loscalzo J, Napoli C. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. *Eur J Pharmacol* 2003; 482: 95–9.
26. Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical Profile of Zofenopril: An angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovascular. Drug Reviews* 1999; 17 (2): 115–33.
27. Napoli C, Bruzzese G, Ignarro LJ, et al. Long-term treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension. *Am Heart J* 2008; 156: 1154.e1–8.
28. Pasini AF, Garbin U, Nava MC, et al. Effect of sulfhydryl and non-sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007; 20: 443–50.
29. Lacourciere Y, Provencher P. Comparative effects of zofenopril and hydrochlorothiazide on office and ambulatory blood pressures in mild to moderate essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 371–6.
30. Borghi C, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *Am Heart J* 2007; 153 (3): 445.e7–14.
31. Flather M, Yusuf S, Kober L, et al. For the ACE-inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355: 1575–81.
32. 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.
33. Fourth International Study of Infarct Survival Collaborative Group. ISIS-IV: a randomized factorial trial assessing early oral captopril. Oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669–85.
34. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. A review of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5 (9): 1965–77.
35. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. Early treatment of acute myocardial infarction with angiotensin-converting enzyme inhibition: safety considerations. SMILE pilot study working party. *Am J Cardiol* 1991; 68 (14): 101D–10.
36. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, et al. for the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) study investigators. The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *New Engl J Med* 1995; 332: 80–5.
37. Cushman DW, Wang FL, Fung WC, et al. Comparisons in vitro, ex vivo, and in vivo of the actions of seven structurally diverse inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE). *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28 (Suppl 2): 115S–30.
38. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. A review of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5 (9): 1965–77.
39. Cushman DW, Wang FL, Fung WC, et al. Differentiation of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors by their selective inhibition of ACE in physiologically important target organs. *Am J Hypertens* 1989; 2 (4): 294–306.
40. Borghi C, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J* 2003; 145 (1): 80–7.
41. Kobalava JD, Kijakbaev GK. Zofenopril. Clinical and pharmacological aspects. Moscow, MedExpertPress 2006. Russian (Кобалава Ж. Д., Киякбаев Г. К. Зофеноприл. Клинико-фармакологические аспекты. Москва, ООО «МедЭкспертПресс» 2006).
42. Agostoni A, Gardinali M, Frangi D, et al. Activation of complement and kinin systems after thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. A comparison between streptokinase and recombinant tissue type plasminogen activator. *Circulation* 1994; 90 (6): 2666–70.
43. Buikema H, Monnick SH, Tio RA, et al. Comparison of zofenopril and lisinopril to study the role of the sulfhydryl group in improvement of endothelial dysfunction with ACE-inhibitors in experimental heart failure. *Br J Pharmacol* 2000; 130 (8): 1999–2007.
44. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, et al. Effects of the administration of an angiotensin converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. *Am J Hypertens* 1999; 12: 665–72.
45. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, et al. Effects of the Early ACE-Inhibition in Diabetic Nonthrombolized Patients With Anterior Acute Myocardial Infarction. *Diabetes Care* 2003; 26 (6): 1862–8.
46. Borghi C, Cicero AFG, Ambrosioni E. On behalf of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study. Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: the SMILE study. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4 (3): 665–71.
47. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 109: 42–6.
48. Borghi C, Cicero AF, Bacchelli S, et al. Serum cholesterol levels on admission and survival in patients with acute myocardial infarction treated with zofenopril: a post hoc analysis of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation trial. *Fundam Clin Pharmacol* 2009; 23: 641–8.
49. Jhund P, McMurray JJ. Does aspirin reduce the benefit of an angiotensin converting enzyme inhibitor? Choosing between the Scylla of observational studies and the Charybdis of subgroup analysis. *Circulation* 2006; 113 (22): 2566–8.
50. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114 (25): 2850–70.
51. Latini R, Tognoni G, Maggioni AP, et al. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96,712 randomized patients. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *JACC* 2000; 35 (7): 1801–7.
52. Borghi C, Ambrosioni E, Novo S, et al. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study (SMILE-4). *Clin Cardiol* 2012; 35 (7): 416–23.

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

Представлена сокращенная версия. Полная версия — <http://www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-ctp.html>

1. Рукопись должна быть представлена с письмом на имя Главного редактора, содержащим информацию о том, что: 1) рукопись не находится на рассмотрении в другом издании; 2) не была ранее опубликована; 3) содержит полное раскрытие конфликта интересов; 4) все авторы ее читали и одобрили; 5) автор (ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов. В сопроводительном письме также должен быть указан автор, ответственный за переписку. Если рукопись является частью диссертационной работы, то необходимо указать предполагаемые сроки защиты. Письмо должно быть собственноручно подписано всеми авторами.

2. Информация об авторах. Указываются: полные ФИО, место работы всех авторов, их должности; полная контактная информация обязательно указывается для одного (или более) автора и включает электронную почту, доступный телефон, почтовый адрес с индексом; на указанный адрес после публикации статьи будет отправлен 1 (один) авторский экземпляр номера журнала.

3. Объем оригинальной статьи не должен превышать 3000 слов (включая источники литературы — до 15 источников, подписи к рисункам и таблицы), содержать следующие разделы: *введение* (краткое с ориентацией читателя в отношении проблемы, ее актуальности и задач исследования), *материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение и заключение*. Резюме должно быть структурировано и содержать 5 параграфов (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), не превышать 300 слов. Объем лекции — до 5000 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 80 источников литературы, с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме. Объем обзоров литературы — до 4500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 50 источников литературы, с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме. Объем описания клинического случая — до 600 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 5 источников литературы, без резюме. Объем мнения по проблеме — не превышает 2500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 15 источников литературы.

4. **Электронный вариант рукописи должен быть представлен в текстовом формате.doc.** В начале первой страницы указываются: название статьи (заглавными буквами); ФИО автора (ов); полное название учреждения; город, страна. Текст печатается на одной стороне листа формата А4, размер шрифта — 12 pt, интервал между строками — 1,5, поля 2 см со всех сторон, выравнивание по левому краю. Статья должна быть тщательно выверена автором (ами). В сноске к цитатам указывается источник (автор, год). Ответственность за правильность цитирования, доз и других фактических материалов несут авторы.

5. При обработке материала используется система единиц СИ; знак % ставится через пробел от цифры, значение p пишется с запятой: $p < 0,0001$; значение n пишется с маленькой буквы ($n = 20$); знаки $>$, $<$, $\pm$, $=$, $+$, — при числовых значениях пишутся без пробела; значение «год» или «года» оформляется — 2013 г или 2002–2013 гг.

6. Сокращения должны быть общепринятыми и понятными читателю. Нежелательны сокращения, совпадающие по написанию с другими, имеющими иное значение. Сокращаются часто используемые в рукописи термины (например: АГ, ХСН, ФК) и названия клинических исследований (SOLVD, TIMI, HOPE). Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции. Список сокращений с расшифровками оформляется в соответствии с общепринятыми в научной литературе нормами.

7. Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате “TIFF” с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Графики, рисунки и схемы принимаются в форматах “MS Excel”, “Adobe Illustrator”, “Corel Draw” или “MS PowerPoint”. Названия графиков и рисунков, а также примечания к ним следует располагать под рисунком или графиком.

8. Цитируемая литература должна быть представлена на отдельном листе через 1,5 интервала. Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот: все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы; не допустимы ссылки на неопубликованные в печати и в официальных электронных изданиях работы, а также на работы многолетней давности (>10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.

В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего, для отечественных публикаций следует указать “и др.”, для зару-

бежных — “et al.”. При описании статей из журналов указывают в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название статьи, название журнала, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до). Литературные ссылки указываются в порядке цитирования в рукописи. В тексте дается ссылка на порядковый номер цитируемой работы в квадратных скобках [1] или [1, 2]. Каждая ссылка в списке — с новой строки (колонкой).

С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи — смысловая транслитерация (перевод). Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервисов: <http://www.translit.ru>.

9. Оуѣ фпг жоѹ ф рѹѹ сорѹ оушѹѹфѹ оуѹ жоѹѹѹѹѹѹѹѹ. Документ содержит раскрытие авторами возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Желательно перечислить источники финансирования работы. Если конфликта интересов нет, то пишется: “Конфликт интересов не заявляется”.

10. Информация и соблюдение этических норм при проведении исследования.

Журнал принимает описание клинических исследований 3 и 4 фазы. Приветствуется включение женщин и этнических групп в клинические исследования и аналитический обзор данных.

11. Все участники, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены в разделе “Благодарности” (в конце рукописи после “Заключения”, но перед разделом “Литература”).

12. 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. В случае несвоевременного ответа автора (ов) на запрос редакции, редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.

13. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, абсолютно не допускается. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой Авторами. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению.

14. Настоящий раздел регулирует взаимоотношения между издательством “Силиция-Полиграф” в лице редакции журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, в дальнейшем именуемой “Редакция” и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемый “Автор”.

Права на рукопись считаются переданными Автором Редакции с момента принятия в печать. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

15. Публикация статей для автора (ов) — бесплатная. В случае публикации статьи в журнале, Издательство высылает ответственному автору один экземпляр журнала, в котором были опубликованы материалы. Рассылка авторских экземпляров производится только в пределах Российской Федерации. Автор, проживающий в странах Балтии и СНГ, может получить журнальную верстку в формате PDF по электронной почте: для этого следует направить запрос по адресу — cardiovasc.journal@yandex.ru.

16. Рукопись и все приложения к ней принимаются в электронном виде по адресу: ogonov@gnicpm.ru. Обязательная копия отправляется на адрес — cardiovasc.journal@yandex.ru.

17. Согласно требованиям Высшей аттестационной комиссии, журнал предоставляет приоритет для аспирантских и докторских работ, срок их публикации зависит от предполагаемой даты защиты, которую авторы должны указать в первичных документах, прилагаемых к рукописи.

18. Информация о подписке на журнал.

19. Информация о поступивших статьях, анонсы номеров размещается и обновляется на сайте журнала.

20. Адрес Редакции: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10; Редакция журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, e-mail: ogonov@gnicpm.ru

Адрес Издательства: e mail: cardiovasc.journal@yandex.ru, <http://www.rosocardio.ru>

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата **ЭБРАНТИЛ®**

Регистрационный номер: ЛСР-001751/09–1003 09

Торговое название: Эбрантил®

Международное непатентованное название (МНН): урапидил

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения

Состав на 1 мл: активное вещество — Урапидила гидрохлорид 5,47 мг (что соответствует 5,0 мг урапидила), вспомогательные вещества — пропиленгликоль, натрия гидрофосфата дигидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, вода для инъекций.

Описание: прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: альфа-адреноблокатор.

КОДАТХ: C02CA06

Фармакологическое действие. Фармакодинамика.

Эбрантил® относится к препаратам, блокирующим постсинаптические альфа-1-адренорецепторы, благодаря чему снижается периферическое сопротивление. Кроме того, Эбрантил® регулирует центральный механизм поддержания сосудистого тонуса и обладает слабым бета-адреноблокирующим действием. Частота сердечных сокращений (ЧСС), сердечный выброс при его введении не меняются. Низкий сердечный выброс может повышаться за счет снижения сосудистого сопротивления. Ортостатических явлений, как правило, Эбрантил® не вызывает. Эбрантил® блокирует вазоконстрикцию, вызываемую альфа-2-адренорецепторами, и не вызывает рефлекторной тахикардии, обусловленной вазодилатацией.

Эбрантил® сбалансированно снижает систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), уменьшая периферическое сопротивление и не вызывает рефлекторной тахикардии.

Урапидил снижает пред- и постнагрузку на сердце, повышает эффективность сердечного сокращения, тем самым, при отсутствии аритмии, препарат увеличивает сниженный минутный объем сердца.

Механизм действия

Эбрантил® имеет центральный и периферический механизмы действия. Преимущественно блокирует периферические постсинаптические альфа-1-адренорецепторы, таким образом, препарат блокирует сосудосуживающее действие катехоламинов. В центральной нервной системе (ЦНС) урапидил влияет на активность сосудодвигательного центра, что проявляется в предотвращении рефлекторного увеличения (или снижения) тонуса симпатической нервной системы.

Урапидил не влияет на показатели углеводного обмена, обмен мочевой кислоты и не вызывает задержки жидкости в организме.

Фармакокинетика

После внутривенного введения 25 мг урапидила наблюдается двухфазное снижение концентрации препарата: сначала — быстрое снижение (альфа-фаза), а затем — медленное (бета-фаза). Период распределения препарата составляет около 35 минут. Объем распределения 0,8 л/кг (0,6–1,2 л/кг). Большая часть урапидила метаболизируется в печени. Основной метаболит — гидроксированное производное в 4-м положении бензольного кольца, которое практически не обладает антигипертензивной активностью. 0-деметилированный метаболит образуется в очень малых количествах и практически так же активен, как урапидил. 50–70% урапидила и его метаболитов (15% в виде активного препарата) выводится почками, остальное выводится через кишечник в виде метаболитов (в основном в виде неактивного п-гидроксированного урапидила). Период полувыведения после внутривенного болюсного введения составляет 2,7 ч. (1,8–3,9 ч.). Связь с белками плазмы крови — 80%. Относительно низкая степень связывания с белками плазмы крови объясняет то, что неизвестно возможное взаимодействие урапидила с лекарственными средствами, сильно связывающимися с белками плазмы крови. У пожилых пациентов, а также у пациентов с тяжелой печеночной

и/или почечной недостаточностью объем распределения и клиренс урапидила снижены, а период полувыведения увеличен. Урапидил проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

Показания к применению

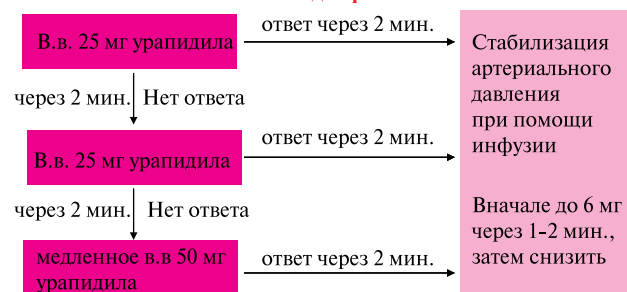
Гипертонический криз, рефрактерная и тяжелая степень артериальной гипертензии. Управляемая артериальная гипотензия во время и/или после хирургической операции.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к препарату, аортальный стеноз, открытый Боталлов проток; возраст до 18 лет, беременность, период лактации (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: пожилой возраст, нарушение функции печени и/или почек, гиповолемия.

Схема дозирования



Условия хранения:

Хранить при температуре не выше 30 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Производитель: Никомед ГмбХ Nycomed GmbH
Юридический адрес: Бик-Гульден-Штрассе 2 Д-78467 Констанц
Германия Byk-Gulden-Strasse 2 D-78467 Konstanz
Germany

Адрес производственной площадки:
Зинген, Роберт-Бош-Штр. 8, Д – 78224 Зинген
Singen, Robert-Bosch-Str. 8, D-78224 Singen

Претензии потребителей направлять по адресу:
ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ»
119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1