

Полиморфизм гена фактора некроза опухолей альфа у больных эссенциальной артериальной гипертензией

Я.Р. Тимашева, Т.Р. Насибуллин, А.Н. Закирова¹, О.Е. Мустафина

Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук; ИГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет. Уфа, Россия

Tumor necrosis factor alpha gene polymorphism in patients with essential hypertension

Y.R. Timasheva, T.R. Nasibullin, A.N. Zakirova¹, O.E. Mustafina

Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Centre, Russian Academy of Science; I Bashkir State Medical University. Ufa, Russia

Цель. Провести анализ ассоциаций -308G/A полиморфизма гена фактора некроза опухолей альфа (TNFA) с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ).

Материал и методы. В исследование были включены 354 пациента с ЭАГ и 295 здоровых людей. Дезоксирибонуклеиновую кислоту выделяли из венозной крови. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в сочетании с рестрикционным анализом ампликонов.

Результаты. Частота генотипа TNFA -308*G/*G среди больных ЭАГ, перенесших инсульт, была значительно ниже, чем в контрольной группе – 60,98% vs 78,98% (p=0,015). У больных ЭАГ с генотипом TNFA -308*G/*G понижен относительный риск развития инсульта.

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить, что полиморфизм -308G/A гена TNFA вносит вклад в развитие инсульта у больных ЭАГ.

Ключевые слова: первичная (эссенциальная) артериальная гипертензия, цитокины, генетический полиморфизм, инсульт, анализ ассоциаций.

Aim. To analyze the association between tumor necrosis factor-alpha gene -308 G/A polymorphism and essential arterial hypertension (EAH).

Material and methods. The study included 354 EAH patients and 295 age-matched healthy subjects. DNA was extracted from venous blood. Genotyping was performed using polymerase chain reaction followed by restriction amplicon analysis.

Results. TNFA -308*G/*G genotype frequency was significantly lower among EAH patients with stroke than in control group (60,98% vs 78,98%; p=0,015). EAH patients with TNFA -308 *G/*G genotype had lower stroke risk (OR=0,38; 95% CI: 0,21-0,83).

Conclusion. The results obtained suggest that TNFA gene -308G/A polymorphism is involved in stroke pathogenesis among EAH patients.

Key words: Primary (essential) arterial hypertension, cytokines, gene polymorphism, stroke, association analysis.

Введение

Эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) является многофакторным заболеванием, в развитии которого важную роль играет генетическая предрасположенность [1]. Очерчен ряд генов-кандидатов, которые, как полагают, вносят свой вклад в развитие ЭАГ [2]. Среди них гены компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, участников липид-

ного обмена, гены синтаз оксида азота и многие другие. Начиная с 90-х годов прошлого века, большое внимание уделяется генам цитокинового каскада.

Воспаление – основной патофизиологический субстрат сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3]. Повышенная экспрессия эндотелием медиаторов воспаления лежит в основе атеросклеротического повреждения сосу-

©Коллектив авторов, 2007
Тел.: (347) 235-60-88
Факс: (347) 235-61-00
e-mail ianinat@mail.ru

дистой стенки [4]. Дисфункция эндотелия, наряду с нарушением свертываемости крови и гиперхолестеринемией, приводит к нарушению тонуса сосудов, вазоконстрикции и тромбообразованию. Цитокины являются ключевыми медиаторами межклеточных взаимодействий, в т.ч. в процессе воспаления. Клетки эндотелия человека способны продуцировать и реагировать на широкий спектр про- и противовоспалительных цитокинов.

Фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α) является провоспалительным цитокином. Обнаружено, что ФНО- α вырабатывается эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками (ГМК), а также макрофагами, входящими в состав атеросклеротической бляшки [5]. Вначале ФНО- α был идентифицирован как фактор, способствовавший геморрагическому некрозу опухолей, но затем обнаружилось, что его эффекты гораздо разнообразнее. В экспериментах на модельных объектах обнаружено, что ФНО- α может вызвать дисфункцию левого желудочка (ЛЖ), отек легких и кардиомиопатию; оказалось, что ишемия приводит к персистирующей гиперэкспрессии ФНО- α [6]. Ген ФНО- α (TNFA) локализован на коротком плече хромосомы 6 (6p21.3), в кластере генов главного комплекса гистосовместимости, между локусами HLA-B и HLA-DR [7]. Описаны многочисленные полиморфизмы в составе гена, в т.ч. однонуклеотидная замена гуанина (аллель *G или TNF*1) на аденин (аллель *A или TNF*2) в позиции 308 промотора. Показано, что аллель TNFA-308*A ассоциирован с повышенной выработкой ФНО- α [8].

Цель настоящей работы – анализ ассоциаций полиморфизма -308 G/A гена TNFA с риском развития ЭАГ и ее клинических фенотипов.

Материал и методы

В исследование были включены 354 пациента с ЭАГ, находившихся на стационарном лечении в Республиканском кардиологическом диспансере (г.Уфа). Диагноз устанавливали в соответствии с Национальными рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии второго пересмотра, Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2004. Клиническая характеристика группы пациентов представлена в таблице 1. Контрольную группу составили 295 человек без признаков ССЗ и семейной отягощенности по ССЗ, систолическое артериальное давление (САД) которых было <130 мм рт.ст., а диастолическое (ДАД) <90 мм рт.ст. Пациенты и лица, включенные в контрольную группу, – татары по этнической принадлежности, проживающие в

Республике Башкортостан. Все они дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из 5 мл цельной венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции [9]. Генотипирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом. Для амплификации использовали праймеры F 5' AGG CAA TAG GTT TTG AGG GCC AT 3', R 5' TCC TCC GTG CTC CGA TTC CG 3'. Продукт амплификации подвергали рестрикции с помощью эндонуклеазы Bsp19I (изошизомер NcoI); полученные фрагменты разделяли электрофорезом в 2% агарозном геле. Аллель TNFA -308*A идентифицировался по отсутствию сайта рестрикции и ему соответствовал фрагмент 107 п.о., аллель TNFA -308*G при наличии сайта рестрикции – (два фрагмента длиной 87 и 20 п.о.) [10].

Статистическую обработку полученных результатов проводили, используя пакет прикладных программ Statistica 6.0, а также алгоритм Answer tree (эффективная сегментация при помощи деревьев решений), реализованного в пакете программ SPSS. Для сравнения распределения частот генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Соответствие полученного распределения частот теоретически ожидаемому, проверяли, используя критерий χ^2 (программа Rows&Columns, R&C). Относительный риск (ОР) развития заболевания вычисляли по показателю соотношения шансов OR (odds ratio) [10].

Результаты и обсуждение

Эмпирическое распределение частот генотипов полиморфизма -308G/A гена TNFA в контрольной группе соответствовало теоретически ожидаемому по закону Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,2855$; $p=0,915$). Сравнивая частоты генотипов полиморфизма -308G/A гена TNFA в популяциях мира (таблица 2), обнаружили, что они варьируют незначительно в большинстве популяций Европы и Северной Америки, и в более широких пределах – в популяциях Центральной и Южной Африки. В популяциях народов, относящихся к монголоидной группе, наблюдается низкая частота аллеля TNFA -308*A (наименьшая – у японцев). В корейской популяции отмечается самый низкий уровень гетерозиготности. Популяция татар по распределению частот генотипов не отличается от большинства европейских популяций.

Статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей между группой больных и контрольной группой не наблюдается (таблица 3). Поскольку известно, что экспрессия цитокинов зависит от гормонального профиля [24], был проведен анализ ассоциаций с учетом половой принадлежности. Различия между сравниваемыми группами не достигают уровня статистической значимости

Таблица 1

Клиническая характеристика группы пациентов

Показатель	Мужчины	Женщины
Численность (n)	282	72
Возраст (лет)	53,33±10,06	58,36±9,87
Вес (кг)	79,63±11,69	75,57±10,89
ИМТ (кг/м ²)	27,32±3,53	30,07±4,45
САД (мм рт.ст.)	149,9±20,4	152,3±21,3
Глюкоза крови (ммоль/л)	4,6±0,85	5,02±1,52
ОХС (ммоль/л)	5,02±1,2	5,88±1,33
ЛНП (ммоль/л)	3,45±1,21	3,47±1,24

Примечание: приведены средние значения и стандартные ошибки; ОХС – общий холестерин; ЛНП – липопротеины низкой плотности.

Таблица 2

Распределение частот генотипов полиморфизма -308G/A гена TNFA в популяциях мира

Популяция	N	p±sp, 95% ДИ			χ ² , p
		*G/*G	*A/*G	*A/*A	
Татары (Башкортостан)	233	78,98±2,37 (73,88-83,49)	20,34±2,34 (15,89-25,39)	0,68±0,48 (0,08-2,43)	0,2855 0,915
Норвежцы [12]	110	69,09±4,41 (59,57-77,55)	28,18±4,29 (20,02-37,56)	2,73±1,55 (0,57-7,76)	0,0000 1,000
Датчане [13]	325	65,85±2,63 (60,41-70,99)	30,46±2,55 (25,5-35,78)	3,69±1,05 (1,92-6,36)	0,0485 1,000
Немцы [14]	91	86,81±3,55 (78,1-93)	10,99±3,28 (5,4-19,28)	2,2±1,54 (0,27-7,71)	0,7503 0,744
Англичане [15]	239	69,87±2,97 (63,63-75,62)	27,62±2,89 (22,05-33,75)	2,51±1,01 (0,93-5,38)	0,0846 1,000
Бельгийцы [16]	100	70±4,58 (60,02-78,76)	28±4,49 (19,48-37,87)	2±1,4 (0,24-7,04)	0,0253 1,000
Французы [17]	210	78,1±2,85 (71,88-83,49)	19,52±2,74 (14,39-25,54)	2,38±1,05 (0,78-5,47)	0,6983 0,7092
Испанцы [18]	160	83,75±2,92 (77,1-89,18)	15±2,82 (9,85-21,49)	1,25±0,88 (0,15-4,44)	0,4171 0,9106
Африканцы (Судан) [19]	342	80,41±2,15 (75,8-84,48)	18,42±2,1 (14,46-22,94)	1,17±0,58 (0,32-2,97)	0,1507 1,000
Южноафриканцы [20]	120	60,83±4,46 (51,5-69,61)	30±4,18 (21,98-39,04)	9,17±2,63 (4,67-15,81)	1,8016 0,4364
“Белое население” Америки [21]	139	70,5±3,87 (62,18-77,93)	27,34±3,78 (20,13-35,54)	2,16±1,23 (0,45-6,18)	0,1562 1,000
Корейцы [22]	581	83,3±1,55 (80,02-86,25)	14,11±1,44 (11,38-17,21)	2,58±0,66 (1,45-4,22)	7,2783 0,0266
Японцы [23]	218	97,25±1,11 (94,11-98,98)	2,75±1,11 (1,02-5,89)	–	0,0000 1,000

Примечание: n – численности групп, p – частота генотипа; sp – ошибка.

(таблица 4). В то же время у мужчин, страдающих ЭАГ, с уровнем САД>155 мм рт.ст. статистически значимо повышена частота генотипа TNFA -308*A/*A – 84,42% vs 67,82% (p=0,017, OR=0,39, 95% доверительный интервал – ДИ: 0,18-0,84). Этот же генотип встречается с большей частотой у больных с уровнем ДАД>90 мм рт.ст. – 77,92% vs 69,23% (p=0,044, OR=0,45, 95% ДИ: 0,21-0,97). В группе женщин подобные различия отсутствовали.

Влияние ФНО-α на уровень АД мало изучено. Известно, что ФНО-α увеличивает продукцию эндотелина-1 и ангиотензиногена, тем

самым способствуя нарушению эндотелий-зависимой вазорелаксации и повышению тонуса резистивных сосудов. Есть данные о наличии положительной корреляции между концентрацией ФНО-α в плазме, величиной САД и инсулинорезистентностью (ИР) у больных ЭАГ, страдающих ожирением [25]. Полагают, что при ожирении усиливается экспрессия ФНО-α, поскольку он является мощным антиадиогенным фактором, ингибируя дифференцировку и стимулируя апоптоз жировых клеток, а также способствует развитию ИР. В настоящем исследовании не обнаружены какие-либо ассо-

Таблица 3

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма -308G/A гена TNFA среди больных и в контрольной группе

Генотипы/аллели	Контроль		Больные ЭАГ	
	n	p±sp,% (95% ДИ)	n	p±sp,% (95% ДИ)
*G/*G	233	78,98±2,37 (73,88-83,49)	264	74,58±2,31 (69,7-79,03)
*A/*G	60	20,34±2,34 (15,89-25,39)	85	24,01±2,27 (19,65-28,81)
*A/*A	2	0,68±0,48 (0,08-2,43)	5	1,41±0,63 (0,46-3,27)
*G	526	89,15±1,28 (86,36-91,55)	613	86,58±1,28 (83,85-89,01)
*A	64	10,85±1,28 (8,45-13,64)	95	13,42±1,28 (10,99-16,15)
Всего	295		354	

Примечание: n – численности групп, p – частота генотипа; sp – ошибка.

Таблица 4

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма -308G/A гена TNFA среди больных и в контрольной группе в зависимости от половой принадлежности

Генотипы/ аллели	Контроль		Больные ЭГ					
	Мужчины n	Женщины p±sp,% (95% ДИ)	Мужчины n	Женщины p±sp,% (95% ДИ)	Мужчины n	Женщины p±sp,% (95% ДИ)		
*G/*G	127	76,51±3,29 (69,31-82,73)	106	82,17±3,37 (74,46-88,35)	208	73,76±2,62 (68,21-78,8)	56	77,78±4,9 (66,44-86,73)
*A/*G	38	22,89±3,26 (16,74-30,04)	22	17,05±3,31 (11,01-24,67)	71	25,18±2,58 (20,22-30,67)	14	19,44±4,66 (11,06-30,47)
*A/*A	1	0,6±0,6 (0,02-3,31)	1	0,78±0,77 (0,02-4,24)	3	1,06±0,61 (0,22-3,08)	2	2,78±1,94 (0,34-9,68)
*G	292	87,95±1,79 (83,96-91,25)	234	91,05±1,78 (86,87-94,24)	477	86,1±1,47 (82,94-88,87)	126	87,5±2,76 (80,97-92,42)
*A	40	12,05±1,79 (8,75-16,04)	23	8,95±1,78 (5,76-13,13)	77	13,9±1,47 (11,13-17,06)	18	12,5±2,76 (7,58-19,03)
Всего	166		129		282		72	

Примечание: n – численности групп, p – частота генотипа; sp – ошибка.

Таблица 5

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма -308G/A гена TNFA в группе больных ЭАГ, перенесших инсульт, больных неосложненной ЭАГ и в контрольной группе

Генотипы/аллели	Больные ЭАГ, перенесшие инсульт		Больные неосложненной ЭАГ		Контроль	
	n	p±sp,% (95% ДИ)	n	p±sp,% (95% ДИ)	n	p±sp,% (95% ДИ)
*G/*G	25	60,98±7,62 (44,5-75,8)	159	76,44±2,94 (70,08-82,03)	233	78,98±2,37 (73,88-83,49)
*A/*G	15	36,59±7,52 (22,12-53,06)	46	22,12±2,88 (16,67-28,37)	60	20,34±2,34 (15,89-25,39)
*A/*A	1	2,44±2,41 (0,06-12,86)	3	1,44±0,83 (0,3-4,16)	2	0,68±0,48 (0,08-2,43)
*G	65	79,27±4,48 (68,89-87,43)	364	87,5±1,62 (83,93-90,52)	526	89,15±1,28 (86,36-91,55)
*A	17	20,73±4,48 (12,57-31,11)	52	12,5±1,62 (9,48-16,07)	64	10,85±1,28 (8,45-13,64)

Примечание: n – численности групп, p – частота генотипа; sp – ошибка.

циации полиморфизма -308G/A гена TNFA с АГ в зависимости от величины индекса массы тела (ИМТ).

Был проведен анализ ассоциаций полиморфизма -308G/A гена TNFA с осложненным течением ЭАГ. Оказалось, что в группе больных ЭАГ, перенесших инсульт, понижена частота генотипа TNFA -308*G/*G (60,98%) относительно таковой в контрольной группе – 78,98% (p=0,015), и в группе больных неосложненной ЭАГ – 76,44% (p=0,05) (таблица 5). Это дает основание считать генотип TNFA -308*A/*A протективным в отношении развития инсульта у больных ЭАГ. ОР по данному генотипу составил 0,48 (95%ДИ: 0,24-0,97). Следует отметить, что и другими авторами была обнаружена ассоциация полиморфизма -308G/A гена TNFA с риском развития инсульта [22].

ФНО-α является одним из основных медиаторов воспаления в центральной нервной системе (ЦНС) и связан с развитием многих неврологических состояний. Обнаружено, что данный цитокин может выполнять как про-, так и противовоспалительные функции в нейронах, что можно объяснить существованием двух различных путей передачи сигнала ФНО-α, опосредуемых двумя рецепторами, p55 и p75. Обе изоформы рецептора обнаружены в ЦНС, причем, как оказалось, активация p55 ведет к апоптозу нейронов. В ЦНС ФНО-α синтезируется

резидентными макрофагами, астроцитами и клетками микроглии, обладая провоспалительным эффектом во время острой фазы воспаления и иммуносупрессивным – во время хронической [25]. Показано, что при экспериментальной ишемии введение ФНО-α непосредственно в мозг мышей увеличивает зону некроза; введение антител, блокирующих действие ФНО-α, напротив, ограничивает ее. В то же время у мышшей, которым вводили ФНО-α до развития инсульта, отмечалось значительное уменьшение повреждения. Это позволяет предположить, что ФНО-α обладает как нейротоксическим, так и нейропротективным эффектами [27].

Заключение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что генотип TNFA -308*G/*G ассоциирован с пониженным риском развитием инсульта у больных ЭАГ. Возможно, это обусловлено уменьшением выработки ФНО-α, поскольку аллель -308*G связан с уменьшением экспрессии гена TNFA. После того, как будут выяснены конкретные механизмы данной взаимосвязи, возможна разработка соответствующих фармакотерапевтических подходов в ведении больных ЭАГ.

Работа частично финансировалась за счет гранта Российского Гуманитарного Научного Фонда 07-06-00309а.

Литература

1. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhager WH. Essential hypertension. *Lancet* 2003; 361: 1629-41.
2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=145500>.
3. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
4. Kofler S, Nickel T, Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation. *Clin Science* 2005; 108: 205-13.
5. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, et al. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2149-53.
6. Irwin MW, Mak S, Mann DL, et al. Tissue expression and immunolocalization of tumor necrosis factor- α in postinfarction dysfunctional myocardium. *Circulation* 1999; 99: 1492-8.
7. Wilson AG, de Vries N, Pociot F, et al. An allelic polymorphism within the human tumor necrosis factor alpha promoter region is strongly associated with HLA, A1, B8 and DR3 alleles. *J Exp Med* 1993; 177: 557-60.
8. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3195-9.
9. Johns M, Paulus-Thomas J. Purification of human genomic DNA from whole venous blood using proteinase K treatment followed by phenol-chloroform extraction. *Annal Biochem* 1989; 180: 276-8.
10. Keso T, Perola M, Laippala P et al. Polymorphisms within the tumor necrosis factor locus and prevalence of coronary artery disease in middle-aged men. *Atherosclerosis* 2001; 154: 691-7.
11. Bland JM, Altman DG. The odds ratio. *Br Med J* 2000; 320: 1468.
12. Mitchell SA, Grove J, Spurkland A, et al. Association of the tumour necrosis factor a - 308 but not the interleukin 10 - 627 promoter polymorphism with genetic susceptibility to primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2001; 49: 288-94.
13. Rasmussen SK, Urhammer SA, Jensen JN, et al. O. The -238 and -308 G/A polymorphisms of the tumor necrosis factor α gene promoter are not associated with features of the insulin resistance syndrome or altered birth weight in Danish Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1731-4.
14. Spriewald BM, Witzke O, Wassmuth R, et al. Distinct tumour necrosis factor a, interferon c, interleukin 10, and cytotoxic T cell antigen 4 gene polymorphisms in disease occurrence and end stage renal disease in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 457-61.
15. McCarron SL, Edwards S, Evans PR, et al. Influence of cytokine gene polymorphisms on the development of prostate cancer. *Cancer Research* 2002; 62: 3369-72.
16. Louis R, Leyder E, Malaise M, et al. Lack of association between adult asthma and the tumour necrosis factor a-308 polymorphism gene. *Eur Respir J* 2000; 16: 604-8.
17. Tuglular S, Berthoux P, Berthoux F. Polymorphisms of the tumour necrosis factor a gene at position -308 and TNFa microsatellite in primary IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transpl* 2003; 18: 724-31.
18. Caballero A, Bravo J, Nieto A, et al. TNFA promoter polymorphism and susceptibility to brucellosis. *Clin Exp Immunol* 2000; 121: 480-3.
19. Moukoko CE, El Wali N, Saeed OK, et al. No evidence for a major effect of tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms in periportal fibrosis caused by Schistosoma mansoni infection. *Infect Imm* 2003; 71: 5456-60.
20. Corbett EL, Mozzato-Chamay N, Butterworth AE, et al. Polymorphisms in the tumor necrosis factor- α gene promoter may predispose to severe silicosis in black South African miners. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 690-3.
21. Kubota T, McNamara DM, Wang JJ, et al. Effects of Tumor Necrosis Factor Gene Polymorphisms on Patients With Congestive Heart Failure. *Circulation* 1998; 97: 2499-501.
22. Um JY, Kim HM. Frequencies of the tumor necrosis factor gene polymorphisms in the Korean population. *Hereditas* 2003; 139: 184-8.
23. Funayama T, Ishikawa K, Ohtake Y, et al. Variants in optineurin gene and their association with tumor necrosis factor- α polymorphisms in Japanese patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 4359-67.
24. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, et al. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev* 2002; 23: 90-119.
25. Pausova Z, Deslauriers B, Gaudet D, et al. Role of tumor necrosis factor- α gene locus in obesity and obesity-associated hypertension in French Canadians. *Hypertension* 2000; 36: 14-9.
26. Lucas SM, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacology* 2006; 147: 232-40.
27. Hallenbeck JM. The many faces of tumor necrosis factor in stroke. *Nat Med* 2002; 8: 1363-8.

Поступила 30/11-2006
Принята к печати 04/12-2006

Сравнительная эффективность оригинального и генерического лозартана у больных артериальной гипертензией

С.В. Недогода, Т.А. Чаляби, В.В. Цома, У.А. Брель, Г.В. Мазина

Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, Россия

Comparative effectiveness of original and generic losartan in patients with arterial hypertension

S.V. Nedogoda, T.A. Chalyabi, V.V. Tsoma, U.A. Brel, G.V. Mazina

Volgograd State Medical University. Volgograd, Russia

Цель. Сравнить клиническую эффективность и переносимость оригинального (Козаар®) и генерического (Лозап®) лозартана у больных артериальной гипертензией (АГ) I-II ст. тяжести высокого и очень высокого риска.

Материал и методы. Исследование было слепым, рандомизированным («метод конвертов»), с параллельными группами (n=20 в каждой). После 14 дней «отмывочного периода» больные получали в течение 3 месяцев по 1 таблетке утром Козаар® или Лозап® в дозе 50 мг/сут.

Результаты. Козаар® и Лозап® снижали систолическое АД (САД) на 11,6% и 12,0%, соответственно, (p<0,05) и диастолическое (ДАД) на 8,3% и 8,2%, соответственно, (p<0,05) по результатам офисного измерения. Коэффициент Т/Р для САД (по данным суточного мониторирования АД) в группе больных, лечившихся Козааром® и Лозапом® составил 67,1% и 66,3%, соответственно (p<0,05). Оба препарата практически в одинаковой степени снижали толщину миокарда задней стенки левого желудочка, каротидно-феморальную и каротидно-радиальную скорости распространения пульсовой волны – на 16,6%, 9,9%, 12,8% vs 16,6% и 10,1% и 12,2%, соответственно.

Заключение. По своей антигипертензивной активности и влиянию на суррогатные конечные точки оригинальный и генерический препараты лозартана были практически эквивалентны между собой.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лозартан, генерики.

Aim. To compare clinical effectiveness and tolerability of original (Cozaar®) and generic (Lozap®) losartan in high and very high-risk patients with Stage I-II arterial hypertension (AH).

Material and methods. This blind, randomized (envelope method), parallel study included 40 patients, 20 subjects in each group. After 14-day wash-out period, the participants were administered Cozaar® or Lozap® (50 mg/d; 1 tablet in the morning) for 3 months.

Results. Cozaar® and Lozap® reduced systolic blood pressure (SBP) by 11,6% and 12,0% (p<0,05), respectively, diastolic BP (DBP) – by 8,3% and 8,2% (p<0,05), respectively (office measurement data). According to 24-hour BP monitoring data, T/P for SBP was 67,1% and 66,3% in Cozaar® and Lozap® groups, respectively (p<0,05). Both agents similarly reduced left ventricular posterior wall thickness, carotid-femoral and carotid-radial pulse wave rates – by 16,6%, 9,9%, 12,8% vs 16,6%, 10,1%, and 12,2%, respectively.

Conclusion. Original and generic losartan medications were similar by antihypertensive activity and effects on surrogate end-points.

Key words: Arterial hypertension, losartan, generics.

В соответствии с современными подходами в лечении артериальной гипертензии (АГ) все большее значение приобретают препараты из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА). Один из них лозартан. К их несомненным достоинствам можно отнести выраженную способность вызывать рег-

ресс гипертрофии левого желудочка, выраженную нефропротекцию, снижение риска развития инсульта и благоприятное влияние на когнитивные функции. У лозартана есть еще одна клинически важная особенность – способность снижать уровень мочевого кислоты.

© Коллектив авторов, 2007
e-mail: volgobii@avtlg.ru

До недавнего времени широкое применение АРА в условиях реальной клинической практики сдерживалось их очень высокой стоимостью по сравнению с представителями других основных групп антигипертензивных средств. Появление генерических препаратов лозартана в значительной мере решило эту экономическую проблему [1]. Однако наличие большого числа генериков традиционно ставит вопрос об их терапевтической эквивалентности с оригиналом [2,4].

В этой связи было проведено прямое, слепое, сравнительное исследование [6] оригинального препарата лозартана Козаар® (МЕРК, ШАРП и ДОУМ ИДЕА, Инк., Швейцария) и его генерика Лозап® (ЗЕНТИВА, Чешская республика) по влиянию на суррогатные конечные точки при АГ [3].

Материал и методы

Сравнение клинической эффективности и переносимости Козаара® и генерика Лозап® проводили у больных АГ I-II степеней (ст.) тяжести высокого и очень высокого риска согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999. Исследование было слепым, рандомизированным («метод конвертов»), с параллельными группами (n=20 в каждой). До начала исследования больные подписывали информированное согласие.

После 14 дней «отмывочного периода» участники получали в течение 3 месяцев по 1 таблетке Козаара® или Лозапа® в дозе 50 мг/сут. 1 раз утром.

Критерием включения в исследование было наличие у пациента АГ I-II ст. тяжести высокого и очень высокого риска.

Критериями исключения служили: артериальное давление (АД) >180/110 мм рт.ст.; наличие сахарного диабета (СД); возраст < 18 лет; тяжелая печеночная, почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), злокачественные новообразования и другие тяжелые заболевания; злоупотребление алкоголем, наркомания; невозможность длительного наблюдения за больным; беременность.

В качестве показателя эффективности антигипертензивной терапии оценивали процент лиц, достигших целевого уровня АД <140/90 мм рт.ст. В процессе исследования клинико-инструментальное обследование больного проводили 3 раза. При первом визите после подписания информированного согласия и окончания «отмывочного» периода пациенту выполняли: антропометрию (рост, вес, объем талии, объем бедер); трехкратное измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС); суточное мониторирование (СМ) АД (DIASYS Integra); эхокардиографию (ЭхоКГ); определение скорости пульсовой волны (СПВ) на аппарате COLSON, по протоколу Complior; обследовали глазное дно, определяли сахар крови натощак, липидный спектр (ЛС) и электролиты (калий, натрий, магний) крови.

При втором (через 1 месяц), третьем (через 3 месяца) визитах обследование больного повторяли по протоколу первого визита.

СМАД проводили на аппарате «SpaceLabs 90207» (США). В дневные часы (7:00–23:00) измерения производились каждые 15 мин, в ночные часы (23:00–7:00) – каждые 30 мин. Анализировали среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического и диастолического АД (САД, ДАД), ЧСС, показатели нагрузки давлением (ИВ), вариабельность (В) АД и ЧСС, скорость утреннего подъема АД (СУП); рассчитывали коэффициент Trough-to-peak (Т/Р). Для этого сравнивали 2 показателя: показатель снижения АД в конце интервала между приемами препарата (trough – остаточное действие) и показатель наибольшего снижения АД в течение всего интервала (peak – пиковое действие).

При статистической обработке результатов использовали пакет программ BMDP (BioMedical Department Program). Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартная ошибка. Для определения достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для сравнения межгрупповой эффективности различных методов лечения использовали тест Даннетта (Dunnnett's test) по оценке изменения показателя в сравнении с его исходным уровнем и стандартизации по нему ($\alpha = 5\%$).

Результаты

Сравниваемые группы практически не отличались по демографическим и антропометрическим показателям (таблица 1).

В таблицах 2, 3, 4 и 5 представлены данные о влиянии 3-месячной терапии Козааром® и Лозапом® на клинико-лабораторные показатели.

Козаар® и Лозап® снижали САД на 11,6% и 12,0% соответственно ($p < 0,05$) и ДАД на 8,3% и 8,2% соответственно ($p < 0,05$) по данным ручного измерения. Прием обоих препаратов не сопровождался достоверным изменением ЧСС. Целевой уровень АД был достигнут у 70% пациентов, принимавших и тот и другой препарат. При расчете показателя Т/Р (по данным СМАД) для САД у больных, лечившихся Козааром® и Лозапом®, он составил 67,1% и 66,3% соответственно ($p < 0,05$).

Оба сравниваемых препарата практически в одинаковой степени уменьшали толщину миокарда задней стенки (ТМЗС) ЛЖ, каротидно-феморальную (кф) и каротидно-радиальную (кр) СПВ на 16,6%, 9,9%, 12,8% vs 16,6% и 10,1% и 12,2% соответственно.

Анализ почасового суточного профиля АД при терапии Козааром® и Лозапом® продемонстрировал сопоставимое по времени снижение САД и ДАД.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных АГ, лечившихся Козааром® и Лозапом®

Показатель	Козаар®	Лозап®
Пол (мужчины/женщины), n	8/13	8/12
Возраст, лет	47,9±4,7	49,2±5,2
ИМТ, кг/м ²	27,1±4,1	28,2±4,9
Продолжительность АГ, лет	13,9±6,9	15,1±7,8
ОН, n	16	17
ТИА в анамнезе, n	6	5
НТГ, n	4	5
ГЛЖ, n	20	20
Атеросклероз сонных артерий, n	9	11
Курение, n	14	13

Примечание: НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ИМТ – индекс массы тела, ОН – отягощенная наследственность.

Таблица 2

Влияние Козаара® на суррогатные точки

Показатель	Исходно (M±m)	После терапии (M±m)	Δ (M±m)
САД, мм рт.ст. (офисное)	156,0±8,2	137,9±6,1*	18,1±2,8*
ДАД, мм рт.ст. (офисное)	95,1±7,8	87,2±5,9*	7,9±1,7*
ЧСС, уд/мин (офисная)	72,1±6,7	74,1±7,1	-0,2±0,1*
ТМЗСЛЖ, мм	1,2±0,1	1,0±0,1*	0,2±0,009*
СПВкф, м/с	13,1±3,2	11,8±2,9*	1,3±0,01*
СПВкр, м/с	10,1±2,9	8,8±2,1*	1,3±0,02*

Примечание: * - p<0,05, Δ - изменение показателя.

Таблица 3

Влияние Лозапа® на суррогатные точки

Показатель	Исходно (M±m)	После терапии (M±m)	Δ (M±m)
САД, мм рт.ст. (офисное)	158,2±9,1	139,1±5,8	19,1±2,9*
ДАД, мм рт.ст. (офисное)	93,8±6,1	86,1±5,1	7,7±1,5*
ЧСС, уд/мин (офисная)	74,2±6,9	74,9±7,2	-0,7±0,05*
ТМЗСЛЖ, мм	1,2±0,1	1,0±0,1	0,2±0,01*
СПВкф, м/с	13,9±3,7	12,5±3,1	1,4±0,1*
СПВкр, м/с	9,8±2,4	8,6±2,2	1,2±0,07*

Примечание: * - p<0,05; Δ – изменение показателя.

Данные СМАД (таблицы 4 и 5) подтвердили отсутствие достоверных различий между сравниваемыми препаратами в их действии на основные показатели СМАД.

Оба препарата не оказывали отрицательного влияния на ЛС, уровень глюкозы и электролиты крови. Лечение оригинальным и генерическим препаратами лозартана в целом хорошо переносилось – ни у одного больного не было отмечено существенных побочных эффектов, потребовавших его прекращения.

Обсуждение

Проведенное исследование определило, что между оригинальным препаратом лозартана Козааром® и генерическим препаратом Лозапом® отсутствуют существенные различия не только по силе антигипертензивного эффекта, но и по влиянию на суррогатные точ-

ки, показатели липидного, углеводного и электролитного обменов.

Известно, что недостаточное снижение АД во время сна и его существенное повышение в утренние часы, большинством исследователей рассматривается как независимый фактор риска (ФР) развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и инсульта, а также тесно коррелируют с ранним маркером поражения почек – микроальбуминурией. Полученные результаты не выявили существенного различия между оригинальным и генерическим препаратами по влиянию на СП АД: время наибольшего и наименьшего снижения САД и ДАД при терапии Козааром® и Лозапом® практически совпадали.

Анализируя динамику показателей СМАД, получено достоверное снижение САД

Таблица 4

Показатели СМАД исходно и после терапии Козааром®

Показатели	Исходно (M±m)	3 месяца лечения (M±m)	Δ (M±m)
САДс, мм рт.ст.	148,1±12,9	136,1±10,1	12,0±2,9*
ДАДс, мм рт.ст.	85,4±10,1	76,9±9,8	8,5±2,2*
ЧССс, уд/мин	73,1±6,1	73,9±6,8	-0,8±0,02*
САДд, мм рт.ст.	149,8±12,1	135,6±11,9	14,2±3,7*
ДАДд, мм рт.ст.	86,1±8,1	82,1±7,9	4,0±0,8*
ЧССд, уд/мин	74,7±6,4	75,8±7,1	-1,1±0,2*
ВСАДд, мм рт.ст.	17,1±4,4	15,1±4,2	2,0±0,9*
ВДАДд, мм рт.ст.	12,7±2,9	11,7±2,6	1,0±0,2*
САДн, мм рт.ст.	139,9±10,7	128,9±9,7	11,0±2,4*
ДАДн, мм рт.ст.	79,8±8,2	74,1±7,9	5,7±1,7*
ЧССн, уд/мин	68,9±7,1	66,2±7,0	2,7±0,5*
ВСАДн, мм рт.ст.	16,1±3,1	14,2±2,9	1,9±0,2*
ВДАДн, мм рт.ст.	12,1±2,1	9,8±1,9	2,3±0,3*
ИВСАДс, %	69,6±11,6	44,3±10,2	25,3±5,0*
ИВДАДс, %	49,9±11,2	39,7±10,9	10,2±2,2*
ИВСАДд, %	65,3±11,9	43,8±9,2	21,5±4,9*
ИВДАДд, %	48,1±10,1	33,6±9,9	14,5±2,7*
ИВСАДн, %	77,4±14,3	51,1±12,3	26,3±5,0*
ИВДАДн, %	65,2±13,7	47,7±12,1	17,5±4,1*

Примечание: с – сутки; д – дневное время; н – ночное время; * - p<0,05; Δ – изменение показателя.

Таблица 5

Показатели СМАД исходно и после терапии Лозапом®

Показатели	Исходно (M±m)	3 месяца лечения (M±m)	Δ (M±m)
САДс, мм рт.ст.	145,9±12,4	132,8±10,6	13,1±4,0*
ДАДс, мм рт.ст.	86,1±10,6	78,5±9,5	7,6±3,1*
ЧССс, уд/мин	72,4±5,9	74,3±7,4	-1,9±0,6*
САДд, мм рт.ст.	147,1±11,7	133,0±11,2	14,1±4,1*
ДАДд, мм рт.ст.	88,3±8,9	81,0±7,7	7,3±2,9*
ЧССд, уд/мин	74,3±6,6	75,6±7,8	-1,3±0,5*
ВСАДд, мм рт.ст.	16,6±4,1	14,6±5,7	2,0±0,3*
ВДАДд, мм рт.ст.	11,8±2,6	11,5±2,9	0,3±0,05*
САДн, мм рт.ст.	138,7±9,4	125,6±11,2	13,1±3,7*
ДАДн, мм рт.ст.	80,4±8,6	73,0±8,5	7,4±2,5*
ЧССн, уд/мин	67,7±7,2	64,0±8,2	3,7±0,5*
ВСАДн, мм рт.ст.	14,7±3,0	13,6±2,3	1,1±0,2*
ВДАДн, мм рт.ст.	10,9±1,9	8,9±2,1	1,1±0,1*
ИВСАДс, %	66,1±12,1	40,2±9,7	25,9±8,1*
ИВДАДс, %	50,6±13,3	37,2±10,3	13,4±4,0*
ИВСАДд, %	61,2±12,6	39,5±11,3	21,7±4,6*
ИВДАДд, %	42,4±9,7	29,8±9,4	12,6±3,5*
ИВСАДн, %	73,1±15,2	47,4±10,2	25,6±6,7*
ИВДАДн, %	61,4±11,5	43,6±11,5	17,8±4,1*

Примечание: с – сутки; д – дневное время; н – ночное время; * - p<0,05; Δ – изменение показателя.

и ДАД в обеих группах. На фоне терапии Лозапом® через 3 месяца снизились средние значения САДд на 14,1 мм рт.ст. (p<0,01) и САДн на 13,1 мм рт.ст. (p<0,01); среднее ДАД уменьшилось в дневные и ночные часы на 7,3 мм рт.ст. (p<0,01) и 7,4 мм рт.ст. (p<0,01), соответственно. По данным настоящего исследования терапия Козааром® через 3 месяца приводит к снижению средних значений САДд на 14,2 мм рт.ст. (p<0,01) и САДн на 11

мм рт.ст. (p<0,001), а среднего ДАД на 4 мм рт.ст. и 5,7 мм рт.ст. (p<0,01) в дневные и ночные часы, соответственно.

Известно, что суточные колебания АД коррелируют с колебаниями в крови в течение суток ангиотензина II, а недостаточное снижение АД в ночные часы является независимым ФР развития сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому к достоинствам препаратов следует также отнести снижение показателей В

АД и ИВ, что было также сопоставимо в обеих группах. Несмотря на эффективное снижение АД, антигипертензивные препараты обладают различным церебропротективным эффектом. АРА уже доказали свое преимущество в отношении снижения риска инсульта перед β -адреноблокаторами – исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) [5], антагонистами кальция – исследование MOSES (Morbidity and Mortality post Stoke: Eprosartan vs nitrodipine for Secondary Prevention) [5]. Известен их положительный эффект по влиянию на когнитивные функции, превосходящий даже близкую антигипертензивную группу препаратов – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Данный потенциал препаратов можно оценить по положительному влиянию на такие показатели СМАД как В и ИВ, влияющие на когнитивные функции. Эти параметры в исследовании были также сопоставимы между Лозапом® и Козааром®.

Литература

1. Белоусов Ю.Б. Быков А.В. Фармакоэкономика: оптимальный выбор для формуляров. Фарматека 2003; 3: 10-2.
2. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Шальнова С.А. и др. Изучение клинической эквивалентности двух препаратов эналаприла у больных артериальной гипертензией. РКЖ 2003; 5: 68-72.
3. Леонова М.В. Современный взгляд на конечные точки для оценки антигипертензивной терапии. Качеств клин практ 2002; 4: 18-22.
4. Недогода С.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ангиотензин-превраща-

Таким образом, при сравнении оригинального и генерического препаратов лозартана между собой они практически не отличались как по своей антигипертензивной активности, так и по влиянию на суррогатные точки, что позволяет сделать вывод об их терапевтической эквивалентности при среднесрочной антигипертензивной терапии.

Выводы

По своей антигипертензивной активности оригинальный препарат Козаар® и генерик Лозап® практически эквивалентны между собой.

Козаар® и Лозап® не различаются между собой по показателю Т/Р и проценту пациентов, достигших целевого АД при 3-месячном лечении.

По способности уменьшать ГЛЖ и улучшать эластичность артерий оригинальный препарат Козаар® и генерик Лозап® также практически эквивалентны между собой.

5. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertensive study (LIFE). Lancet 2002; 359: 1004-10.
6. Wilson-Davis K. Study design and the use of statistics in drug use research// McGavock H., editor. Handbook of Drug Use Research Methodology. 1st ed. - Newcastle: The United Kingdom Drug Utilization Research Group 2000; 36-55.

Поступила 10/08-2007

Препараты бисопролола в сравнительном исследовании эффективности и переносимости оригинального препарата и его дженерика у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией

С. Ю. Марцевич, С. Н. Толпыгина, Е. В. Шилова, Н. П. Кутишенко, О. В. Лерман, Н. А. Дмитриева, Ю. В. Лукина, В. П. Воронина, А. А. Серажим

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

Bisoprolol medications in a comparative study on effectiveness and tolerability of original agent and its generic in patients with mild to moderate arterial hypertension

S.Yu. Martsevich, S.N. Tolpygina, E.V. Shilova, N.P. Kutishenko, O.V. Lerman, N.A. Dmitrieva, Yu.V. Lukina, V.P. Voronina, A.A. Serazhim

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

Цель. Изучить клиническую эквивалентность двух препаратов бисопролола (Конкор® и Бисогамма®) у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследование были включены 32 больных АГ (15 мужчин и 17 женщин): 66 % с АГ I ст. и 34 % – II ст.; средний возраст – 60 лет; средняя длительность заболевания АГ – 17,9 лет. Большая часть пациентов были с АГ среднего и высокого риска. После 2-недельного периода отмены антигипертензивной терапии пациентам назначали 5 мг/сут. бисопролола или его дженерика. Последовательность назначения препаратов определялась путем рандомизации. При недостаточном эффекте каждые 2 недели доза препарата увеличивалась до 10 мг/сут. или добавляли 12,5–25 мг/сут. гидрохлортиазида (ГХТ). После окончания 1 этапа и 2 недель отмывочного периода начинался 2 этап исследования.

Результаты. Две недели терапии оригинальным бисопрололом и его дженериком достоверно снижали САД, ДАД и ЧСС. Целевого уровня САД достигли 62,5 % больных в группе Конкора® и 43,7 % в группе Бисогаммы®, ДАД – 71,9 % и 62,5 %, соответственно. На терапии увеличенной дозой бисопролола ± ГХТ целевого уровня САД достигли 90,1 % больных в группе оригинального бисопролола и 75 % в группе дженерика.

Монотерапия Конкором® оказалась эффективна в 84,4 %, Бисогаммой® в 62 % случаев (для межгруппового различия $p < 0,05$). Целевого уровня САД и ДАД в результате 6 недель терапии достигли 96,9 % больных в обеих группах. Для обеспечения одинакового антигипертензивного эффекта в двух группах потребовались большие дозы бисопролола и ГХТ у больных, принимавших Бисогамму®.

Заключение. Таким образом, сравнение двух препаратов бисопролола – оригинального и дженерика, у больных АГ выявило большую эффективность первого при одинаковой их переносимости.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сравнительное исследование, лечение, оригинальный препарат и дженерик, бисопролол.

Aim. To study clinical equivalence of two bisoprolol medications (Concor® and Bisogamma®) in patients with mild to moderate arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 32 AH patients (15 men, 17 women): 66 % with Stage I, and 34 % with Stage II AH; mean age 60 years; mean AH duration 17,9 years. Most participants had intermediate or high-risk AH. After two-week wash-out period, without any antihypertensive therapy, the patients were administered biso-

prolol or its generic (5 mg/d), with medication consequence randomly selected. In case of inadequate antihypertensive effect, the dose was doubled in two weeks, up to 10 mg/d, or, when appropriate, hydrochlorothiazide (HCT) was added (12,5–25 mg/d). After Phase 1 completion and two-week wash-out period, Phase 2 started.

Results. Two-week therapy with original bisoprolol or its generic significantly reduced systolic, diastolic blood pressure and heart rate (SBP, DBP, HR). Target SBP was achieved in 62,5 % and 43,7 % for Concor® and Bisogamma® groups, DBP – in 71,9 % and 62,5 %, respectively. Combined treatment with increased bisoprolol dose ± HCT was associated with target SBP achievement in 90,1 % and 75 % of the patients receiving original bisoprolol or its generic, respectively.

Concor® and Bisogamma® monotherapy was effective in 84,4 % and 62 % of the cases (for inter-group difference, $p < 0,05$). After 6 weeks of the treatment, target SBP and DBP levels were achieved in 96,9 % of the patients from each group. Similar antihypertensive effect was achieved with higher bisoprolol dose and HCT administration in Bisogamma® group.

Conclusion. Therefore, in AH patients, original bisoprolol was more effective than its generic, with similar tolerability.

Key words: Arterial hypertension, comparative study, treatment, original medication and generic, bisoprolol.

Введение

Современные рекомендации по лечению артериальной гипертензии (АГ) допускают использование пяти основных групп антигипертензивных препаратов (АГП) (или их комбинаций), предоставляя практическому врачу свободу в выборе лекарства. При этом рекомендации отмечают, что используемый препарат должен быть качественным, хорошо переноситься и обладать удобством приема [1].

При выборе конкретного лекарственного препарата в последнее время практический врач все чаще сталкивается с проблемой взаимозаменяемости лекарств, в первую очередь при решении вопроса о возможности замены оригинального препарата дженериком. Дженериком называется копия оригинального препарата, содержащая то же самое, что и оригинальный препарат, действующее вещество. Главным и единственным преимуществом дженерика является более низкая стоимость по сравнению с оригинальным препаратом, а возможным недостатком – неполное соответствие по клиническим свойствам. Количество дженериков для некоторых препаратов исчисляется десятками (например, для эналаприла их известно более 70), это создает значительные трудности для врача при назначении лечения.

Эквивалентность дженерика оригинальному препарату оценивают с помощью исследований по фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности), доказательство которой считается достаточным для разрешения препарата к клиническому применению. Однако немногочисленные клинические исследования демонстрируют весьма неоднозначную картину соответствия дженерика оригинальному препарату даже в тех случаях, ког-

да биоэквивалентность доказана. Если в ряде случаев наблюдалось полное или почти полное соответствие эффективности оригинального препарата и дженерика [2–4], то в других случаях такого соответствия выявить не удалось [5,6]. В связи с этим актуально иметь данные клинической эквивалентности, по крайней мере, для тех дженериков, которые широко используются в клинике.

Бета-адреноблокаторы (β -АБ) продолжают оставаться одной из основных групп АГП. В настоящее время предпочтение отдается селективным β_1 -АБ с пролонгированным действием. Известно, что они не только более удобны в применении, но и реже дают побочные эффекты, поскольку практически не влияют на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий, а также метаболизм глюкозы. Одним из наиболее эффективных, хорошо переносимых и удобных в применении является селективный β_1 -АБ – бисопролол.

Оригинальный препарат бисопролола – Конкор® (компания НИКОМЕД, Merck KGaA, Германия) давно используется в России, и хорошо зарекомендовал себя в качестве антигипертензивного и антиангинального средства. Он удовлетворяет всем упомянутым выше требованиям к АГП: надежно снижает артериальное давление (АД) при приеме 1 раз в сутки, хорошо переносится больными. В последнее время бисопролол стал производиться рядом фармацевтических компаний в виде препаратов-дженериков. Однако данные о сопоставимости клинического эффекта большинства дженериков и оригинального препарата отсутствуют, поскольку сравнительные исследования выполняются довольно редко. Относительно недавно в России появился новый дженерик бисопроло-

Таблица 1

10-летний риск развития сердечно-сосудистых осложнений среди пациентов		
Риск	n=32	%
Низкий	1	3,1 %
Средний	15	46,9 %
Высокий	11	34,4 %
Очень высокий	5	15,6 %

ла — Бисогамма® (ВЕРВАГ ФАРМА ГмБХ и Ко.КГ, Германия).

Отдельные клинические наблюдения свидетельствовали о некоторых различиях в эффективности оригинального и генерического бисопролола, в связи с чем представляло практический интерес изучение клинической эквивалентности этих препаратов бисопролола.

Целью исследования явилось изучение клинической эквивалентности оригинального бисопролола и его дженерика у больных мягкой и умеренной АГ.

Материал и методы

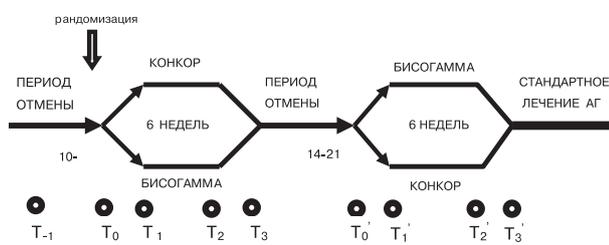
Дизайн исследования. Открытое, перекрестное, рандомизированное исследование по сравнительному изучению эффективности и переносимости препаратов Конкор® и Бисогамма®.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГНИЦ ПМ. Каждый больной подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Больные. Для исследования были отобраны пациенты с мягкой и умеренной АГ (140<САД<180 мм рт.ст. и/или 90<ДАД<110 мм рт.ст.). В исследование не включали больных со злокачественной и вторичной АГ, нестабильной стенокардией, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда (ОИМ) и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), сердечной недостаточностью (СН), гемодинамически значимыми пороками сердца, нарушениями проводимости, бронхиальной астмой, тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

В исследование были включены 32 пациента (15 мужчин и 17 женщин), из которых 21 (66 %) с АГ I степени (ст.) и 11 (34 %) — II ст. согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999, в возрасте 39–81 года (средний возраст — 60). Длительность заболевания АГ колебалась от 6 месяцев до 43 лет (в среднем — 17,9 лет).

5 пациентов (15,6 %) страдали ишемической болезнью сердца (ИБС). Все больные ИБС были в стабильном состоянии, 2 из них (6,25 %) эпизодически принимали сублин-



Примечание: ' - обозначение визитов второго курса.

Рис. 1 Схема исследования.

Таблица 2

	Исходная характеристика двух групп больных (M±Std)		
	Конкор® (n=32)	Бисогамма® (n=32)	p
САД (мм рт.ст.)	149,6±7,2	149,1±7,7	нд
ДАД (мм рт.ст.)	92,4±6,0	91,4±7,1	нд
ЧССкл. (уд./мин.)	75,5±10,3	75,7±11,1	нд
ЧССЭКГ (уд./мин.)	69,9±11,1	72,2±11,2	нд
PQ (мсек)	156,5±18,9	154,2±25,4	нд

Примечание: ЧСС_{кл.} — ЧСС, измеренная врачом; ЧСС_{ЭКГ} — ЧСС по данным электрокардиограммы.

важно нитроглицерин для купирования приступов стенокардии и постоянно принимали аспирин.

Суммарный риск оценивался по шкале SCORE на основе учета факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), выявленных у участников исследования (таблица 1).

До включения в исследование большинство пациентов 20 (62,5 %) получали различные АГП как в режиме моно- (n=10), так и комбинированной терапии (n=10).

Протокол исследования. Схема исследования представлена на рисунке 1.

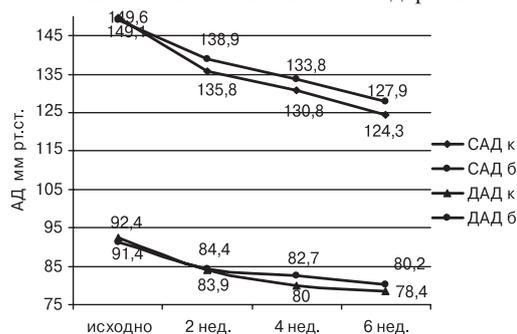
После 2-недельного периода отмены антигипертензивной терапии («период отмыwania») пациенту назначали 5 мг/сут. Бисогаммы® или 5 мг/сут. Конкора®. Последовательность назначения курсов препаратов для каждого больного определялась путем рандомизации.

Лекарство пациенты принимали однократно утром между 8:00–11:00 (в одни и те же часы). При недостаточном антигипертензивном эффекте доза препарата увеличивалась до 10 мг/сут., или при выраженной брадикардии — частота сердечных сокращений (ЧСС) <55 уд./мин., или возникновении нарушений проводимости — атриовентрикулярная (АВ) блокада 1–2 ст., добавляли 12,5–25 мг/сут. гидрохлортиазида (ГХТ). После окончания 1 этапа пациенту отменяли на 2 недели исследуемые препараты, после чего начинался 2 этап исследования.

Учет и регистрацию нежелательных побочных эффектов и явлений осуществляли во время каждого визита.

Антигипертензивный эффект препаратов оценивали по результатам измерения АД (изменение от базового уровня при окончании 2-, 4- и 6- недельной терапии). Терапию считали эффективной, при достижении АД <140/90 мм рт.ст. или снижении диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт.ст. и более и/или систолического АД (САД) на 20 мм рт.ст. и более.

Статистический анализ. Оценку данных проводили с помощью системы статистического анализа и информации — Statistica 6. Использовали стандартные методы



Примечание: к — в группе Конкора®, б — в группе Бисогаммы®.

Рис. 2 Динамика АД на фоне 2, 4 и 6 недель терапии.

Таблица 3

Показатели АД и ЧСС исходно и через 2 недели терапии (M±Std)			
	САД/ДАД, мм рт.ст.	ЧСС _{кл} /ЧСС _{ЭКГ} , уд./мин.	PQ, мсек
Конкор® (n=32)			
исходно	149,6±7,2/92,4±6,0	75,5±10,3/69,9±11,1	156,5±18,9
2 нед.	135,8±10,0/83,9±9,5	68,1±9,3/64,0±9,1	156,9 ± 19,3
Δ	13,8±8,9***/8,5 ± 8,6**	9,9±13,7***/5,9±7,6*	-0,6 ± 15,8
Бисогамма® (n=32)			
исходно	149,1±7,7/91,4±7,1	75,7±11,1/72,2±11,2	154,2±25,4
2 нед.	138,9 ± 12,1/84,4 ± 9,7	66,4±9,3/65,8±9,4	155,9 ± 21,0
Δ	10,1±10,3***/7,1±7,2***	9,3±9,4*/6,5±10,8*	-1,8±22,3

Примечание: ЧСС_{кл.} – ЧСС при измерении врачом, ЧСС_{ЭКГ} – ЧСС по данным ЭКГ, * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001, тенд. – 0,1<p<0,05, Δ – изменение показателя.

Таблица 4

Показатели АД и ЧСС через 2 и 4 недели терапии (M±Std)			
	САД/ДАД, мм рт.ст.	ЧСС _{кл.} /ЧСС _{ЭКГ} , уд./мин.	PQ, мсек
Конкор® (n=32)			
2 нед.	135,8±10,0/83,9±9,5	68,1±9,3/64,0±9,1	156,9±19,3
4 нед.	130,8±10,9/80,0±8,6	64,8±8,9/63,1±9,9	154,4±20,7
Δ	5,1±7,4 ^{тенд} /3,9±4,8 ^{тенд}	0,7±12,6/4,2±17,9	2,9±10,8
Бисогамма® (n=32)			
2 нед.	138,9±12,1/84,4±9,7	66,4±9,3/65,8±9,4	155,9±21,0
4 нед.	133,8±12,1/82,7±9,0	65,3±8,7/63,4±9,9	152,8±25,2
Δ	5,1±7,9 ^{тенд} /1,8±7,4	1,1±6,8/4,3±13,3	3,6±15,1

Примечание: ЧСС_{кл.} – ЧСС при измерении врачом, ЧСС_{ЭКГ} – ЧСС по данным ЭКГ.

описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т. д.) и известные критерии значимости: t-критерий Стьюдента, Фишера, Манн-Уитни и т. д., методом параметрической статистики, т. к. количество пациентов и правильность распределения позволяли это. Данные представлены в виде M±Std, где M – среднее значение, Std – стандартное отклонение среднего.

Результаты

Данные демонстрируют однородность двух групп пациентов, случайным образом попавших на определенную последовательность курсов терапии оригинальным бисопрололом и его дженериком (таблица 2).

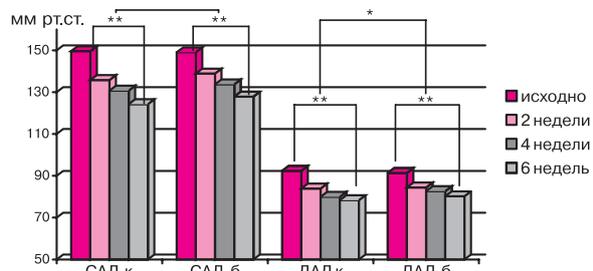
Полностью оба курса лечения завершили 32 пациента, ни один из включенных больных не выбыл из исследования.

Две недели терапии обоими препаратами бисопролола привели к достоверному снижению показателей САД, ДАД и ЧСС (таблица

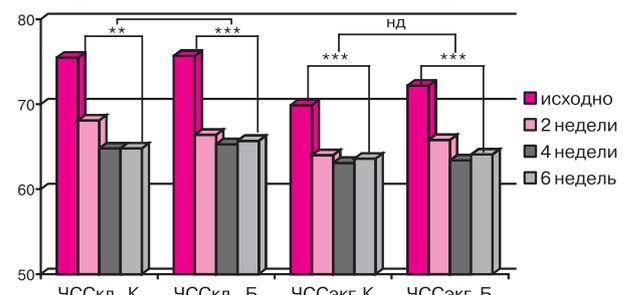
3, рисунок 2). Длительность интервала PQ достоверно не изменялась. Наблюдалась тенденция к более выраженному снижению ДАД на фоне лечения оригинальным бисопрололом (p=0,06 для межгрупповых различий).

После 4 недель терапии увеличенной дозой бисопролола или с добавлением ГХТ отмечалась тенденция к дополнительному снижению АД в обеих группах. В группе Конкора® произошло снижение САД на 5,1±7,4 мм рт.ст. (p<0,09), Бисогаммы® – на 5,2±7,9 мм рт.ст. (p<0,06) и ДАД на 1,8±7,4 мм рт.ст. (p<0,09) (таблица 4, рисунки 2, 3). Межгрупповые различия достоверны для снижения ДАД (p=0,02). Достоверные изменения ЧСС и длительности интервала PQ отсутствовали.

После увеличения дозы бисопролола и добавления ГХТ у пациентов, не достигших целевого уровня АД после 4 недель терапии, досто-



Примечание: к – в группе Конкора®, б – в группе Бисогаммы®.
Рис. 3 Динамика АД через 2, 4 и 6 недель терапии.



Примечание: К – в группе Конкора®, Б – в группе Бисогаммы®.
Рис. 4 Динамика ЧСС через 2, 4 и 6 недель терапии.

Таблица 5

	Показатели АД и ЧСС исходно и через 6 недель терапии (M±Std)		
	САД/ДАД, мм рт.ст.	ЧСС _{кл.} /ЧСС _{ЭКГ} , уд./мин.	PQ, мсек
	Конкор® (n=32)		
исходно	149,6±7,2/92,4±6,0	75,5±10,3/69,9±11,1	156,5±18,9
6 нед.	124,3±13,0/78,4±8,4	64,8±6,3/63,6±8,6	158,4±20,9
Δ	24,6±15,0***/13,6±8,7***	13,6±8,7***/5,9±7,6***	-0,6±15,8
Δ %	16,3±9,7***/13,6±8,7***		
	Бисогамма® (n=32)		
исходно	149,1±7,7/91,4±7,1	75,7±11,1/72,2±11,2	154,2±25,4
6 нед.	127,9±11,2/80,2±7,9	65,7±6,6/64,1±7,9	159,2±23,0
Δ	21,1±12,4***/11,3±6,5***	10,9±9,6***/8,1±11,5*	-5,0±19,9
Δ %	14,0±7,9***/11,9±7,9***		

Примечание: ЧСС_{кл.} – ЧСС при измерении врачом, ЧСС_{ЭКГ} – ЧСС по данным ЭКГ; Δ – изменение показателя; Δ % – изменение показателя в %; * – p<0,005; *** – p<0,001.

верной динамики исследуемых показателей не наблюдалось. В группе оригинального препарата снижение АД составило 6,7±12,1/ 1,8±6,1 мм рт.ст. недостоверно (нд) и генерического 5,8±8,6/2,4±6,1 мм рт.ст. (нд). Межгрупповые различия были на грани достоверности для снижения САД (p=0,06) в пользу оригинального бисопролола.

При сравнении динамики показателей АД и ЧСС на фоне 6 недель терапии бисопрололом выявлено достоверно более выраженное снижение ДАД в группе Конкора® по показателю Δ% (p<0,05) (таблица 5 и рисунки 2, 3).

Снижение ЧСС было высоко достоверным в обеих группах. Межгрупповых различий в отношении влияния на ЧСС не выявлено. Достоверного замедления атриоventрикулярного проведения не обнаружено (таблица 5, рисунок 4).

Клиническая эффективность

По данным индивидуального анализа отмечена тенденция к более выраженному антигипертензивному эффекту Конкора®; различия между препаратами по ряду параметров достигали статистической значимости.

После 2 недель терапии целевого уровня САД достигли 62,5 % больных в группе оригинального бисопролола и 43,7 % в группе его дженерика, ДАД – 71,9 % и 62,5 %, соответственно (различия статистически нд.); и доза бисопролола была увеличена у 7 больных в группе Конкора® и у 14 – в группе Бисогаммы®; ГХТ добавлен 3 и 6 больным, соответственно.

После увеличения дозы бисопролола и добавления ГХТ на визите 2 целевого уровня САД достигли 90,1 % больных в группе Конкора® и 75 % в группе Бисогаммы®; ДАД – 96,9 % и 84,4 % соответственно (различия статистически достоверны; p<0,05 и p<0,001, соответственно, для САД и ДАД).

После 4 недель лечения доза бисопролола была увеличена у 3 больных, добавлен ГХТ в дозе 12,5 мг/сут. одному и увеличена доза ГХТ до 25 мг/сут. одному больному в группе оригинального бисопролола, а в группе дженерика: ГХТ в дозе 12,5 мг/сут. добавлен 6 больным и увеличена доза ГХТ до 25 мг/сут. 4, соответственно. Средняя доза Конкора® к визиту 2 составила 6,1 мг/сут. и Бисогаммы® – 7,2 мг/сут.

Монотерапия оригинальным бисопрололом была эффективна в 84,4 % и генерическим в 62 % случаев (достигнут целевой уровень АД) – различия статистически достоверны (p<0,05).

Целевого уровня САД и ДАД в результате 6 недель терапии достигли 96,9 % больных в обеих группах (рисунок 5).

На момент завершения исследования в группе оригинального бисопролола 10 больных, а в группе дженерика – 14. ГХТ был добавлен в дозе 12,5 мг/сут. 4 больным и 25 мг/сут. 1 больному в группе оригинального бисопролола и 10 и 2 больным, соответственно, в группе дженерика.

Целевого уровня САД и ДАД (АД<140/90 мм рт.ст.) в результате 6 недель терапии достиг 31 пациент (96,9 %) в обеих группах, однако для обеспечения одинакового антигипертензивного эффекта потребовались большие дозы бисопролола и ГХТ у больных, принимавших генерический бисопролол: различия по частоте назначения ГХТ и его средней дозы были статистически

Таблица 6

Распределение пациентов в зависимости от дозы бисопролола к концу исследования		
бисопролол	Конкор®	Бисогамма®
1 доза (5 мг/сут.)	22 (69 %)	18 (56 %)
2 доза (10 мг/сут.)	10 (31 %)	14 (44 %)
ГХТ (12,5 мг/сут.)	4 (12,5 %)	8 (25 %)
ГХТ (25 мг/сут.)	1 (3 %)	4 (12,5 %)

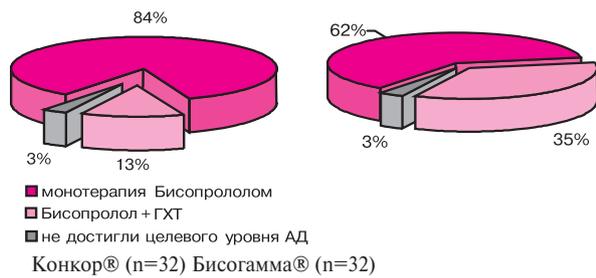


Рис. 5 Эффективность терапии бисопрололом в двух группах.

достоверны, ($p=0,04$). Данные о частоте использования разных доз бисопролола и ГХТ представлены в таблице 6.

Средние дозы бисопролола и ГХТ в группах: Конкора® – 6,5/2,3 мг/сут.; Бисогаммы® – 7,2/6,25 мг/сут.

По мнению врачей, «хорошая» эффективность терапии Конкором® была у 84,4 % больных, Бисогаммой® у 59,4 %.

Переносимость препаратов и побочные действия

Во время исследования у 2 пациентов (у одного на фоне приема оригинального бисопролола, у другого – его дженерика) были зарегистрированы неблагоприятные явления легкой степени тяжести (в обоих случаях – острые респираторные заболевания), не связанные с приемом исследуемых препаратов, не потребовавшие их отмены, вылеченные назначением соответствующей терапии.

Переносимость терапии по мнению врачей была «хорошей» у 96,9 % больных в обеих группах.

Обсуждение

Пациенты, вошедшие в исследование, имели средний и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Нормализация АД у таких больных значительно улучшает прогноз жизни, поскольку согласно современным рекомендациям чем выше риск, тем ниже оптимальная величина АД [7,10–16].

Настоящее исследование показало высокую антигипертензивную эффективность монотерапии оригинальным бисопрололом (84,4 % пациентов достигли целевого уровня АД), что превосходит обычную эффективность монотерапии, тогда как эффективность генерического препарата (62 %) соответствует литературным данным об эффективности монотерапии при лечении АГ [7–9].

Достижение целевого уровня АД в 96,9 % случаев на фоне терапии бисопрололом в комбинации с ГХТ подтверждает его высокую эф-

фективность при лечении больных мягкой и умеренной АГ. Столь высокий процент достижения целевого уровня АД в настоящем исследовании, по-видимому, обусловлен преобладанием пациентов с АГ I ст. (66 %), а также использованием комбинированной терапии у трети пациентов. Таким образом, бисопролол с полным основанием можно считать препаратом первого выбора (в виде моно- или в комбинированной терапии) у больных с высоким риском развития ИБС.

Полученные данные свидетельствуют о сопоставимом эффекте двух препаратов бисопролола: Конкора® и Бисогаммы® в комбинации с ГХТ у больных мягкой и умеренной АГ, однако для достижения целевого уровня АД требуются меньшие дозы оригинального препарата бисопролола, и реже возникает необходимость в комбинированном лечении.

Расчеты показали, что для достижения примерно одного и того же эффекта по снижению АД необходимо, чтобы суточная доза Бисогаммы® была увеличена в ~ 1,2 раза по сравнению с эффективной суточной дозой Конкора®, а потребность в ГХТ в ~ 2,7 раза выше.

Возможной причиной выявленных отличий двух препаратов бисопролола могли быть различия в технологии производственного процесса, состав наполнителя, особенности покрытия таблетки, которые, в принципе, могут оказать определенное влияние на фармакокинетические и фармакодинамические показатели.

При анализе стоимости лечения с учетом средних доз препаратов бисопролола и ГХТ в обеих группах, (6,5 мг/сут. бисопролола и 2,3 мг/сут. ГХТ при использовании Конкора® и 7,2 мг/сут. бисопролола и 6,25 мг/сут. ГХТ при использовании Бисогаммы®) оказалось, что стоимость лечения, обеспечивающего одинаковое снижение АД, для 1 больного в месяц составляет 170 руб. для Конкора® и 202 руб. для Бисогаммы®. Таким образом, суммарные затраты на лечение для обеспечения эквивалентного антигипертензивного эффекта при назначении оригинального бисопролола оказались ниже, чем при применении генерического препарата. Полученные результаты по сопоставимой стоимости лечения оригинальным и генерическим препаратами ставят под сомнение основной довод в пользу широкого использования дженериков – экономическую выгоду [17]. Разумеется, полученные данные, нельзя экстраполировать на все дженерики, поскольку соотношение цена/каче-

ство лечения у них различные. В идеале для каждого генерического препарата должны быть доступны данные, полученные в результате клинических исследований, о соответствии доз, на основании чего можно рассчитать экономическую целесообразность замены оригинального препарата на его дженерик.

Отсутствие существенных различий в отношении частоты развития побочных эффектов между оригинальным и генерическим препаратами свидетельствует о достаточной безопасности данного дженерика, поскольку в ряде исследований было показано значительно более частое развитие побочных эффектов на фоне применения генерических препаратов [6].

Несмотря на достоверное снижение ЧСС на фоне лечения бисопрололом ни в одной из групп не было зарегистрировано клинически значимых нарушений проводимости. Минимальная ЧСС перед началом терапии составляла 60 уд./мин, а на фоне терапии — 52 уд./мин. Таким образом, в данном исследовании терапия бисопрололом была безопасна у пациентов, независимо от исходной ЧСС.

Необходимо отметить, что данное исследование по изучению сравнительной эффективности двух препаратов бисопролола было небольшим по числу включенных пациентов, а срок наблюдения ограничивался шестью неделями лечения каждым из них. Очевидно, что в настоящее время невозможно дать окончательный ответ, как будут соотноситься эффекты обоих препаратов на более отдаленных этапах лечения. Ответить на него помогут результаты более длительных сравнительных испытаний.

Таким образом, проведенное сравнение двух препаратов бисопролола — оригинального и дженерика, у больных АГ выявило большую эффективность первого при одинаковой их переносимости.

Заключение

Литература

1. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105–87.
2. Ю. В. Лукина, Деев А.Д., Н. А. Дмитриева и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия — эгилока ретард и оригинального препарата метопролола сукцината — беталока ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. РФК 2005; 3: 35–40.
3. С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко, А. Д. Деев и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного-слепого рандомизированного перекрестного исследования. РКЖ 2004; 4: 53–6.
4. С. В. Недогода, И. В. Марченко, Т. А. Чаляби Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензин-превращающего фермента эналаприла-ренитека (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. Артер гипертенз 2000;1: 52–4.
5. Carter BL, Noyes MA, Demmler RW. Differences in serum concentrations of and response to generic verapamil in the elderly. Pharmacotherapy 1993; 13: 359–68.
6. С. Ю. Марцевич, Ю. В. Лукина, А. Д. Деев и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазида: «рениприла ГТ» и «ко-ренитека» у больных мягкой и умеренной АГ. РФК 2005; 3: 29–34.
7. Guidelines subcommittee. 1999 World Health Organization-international Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151–8.
8. Frishman W, Bryzinski B, Coulson L, et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Arch Inter Med 1994; 154: 1461–8.
9. С. Ю. Марцевич β -адреноблокаторы в лечении гипертонической болезни — роль бисопролола (Конкора). РМЖ 2002; 10(15): 664–7.
10. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. for the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention: European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Society of Hypertension, International Society of Behavioural Medicine, European Society of General Practice/Family Medicine, European Network. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Eur Heart J 1998; 19: 1434–503.
11. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. for the task force on practice guidelines, ACC/AHA/ACP-ASIM. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. JACC 1999; 33: 2092–197.
12. Grundy SM, Ivor J, Benjamin EJ, et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 1999; 100: 1134–46.
13. Smith SC, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC Guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation 2001; 104: 1577–9.
14. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. for the Third Joint Task Force of the European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2003; 24: 1601–10.
15. Thakkar RB, Oparil S. What do international guidelines say about therapy. Hypertension 2001; 19(Suppl. 3): S23–31.
16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. JAMA 2003; 289: 2560–72.
17. А. П. Мешковский Место дженериков в лекарственном обеспечении. Фарматека 2003; 3: 103–4.

Поступила 11/09–2007

Структура летальности больных с острым коронарным синдромом на догоспитальном этапе

Я.Л. Габинский, А.А. Гришина

Клинический центр «Кардиология». Екатеринбург, Россия

Acute coronary syndrome: pre-hospital lethality structure

Ya.L. Gabinsky, A.A. Grishina

“Cardiology” Clinical Center. Ekaterinburg, Russia

Цель. Изучить структуру догоспитальной летальности при остром коронарном синдроме (ОКС) с учетом пола больных; выявить факторы, влияющие на прогноз.

Материал и методы. В исследование включены больные (n=531) с признаками острой ишемии миокарда с различными исходами на догоспитальном этапе. Проведена статистическая обработка клинического материала с привлечением корреляционного и регрессионного анализов.

Результаты. Вероятность летального исхода на догоспитальном этапе выше у мужчин > 60 лет, женщин > 80 лет, у пациентов с нетипичной клинической картиной ОКС, развитием заболевания и вызовом скорой медицинской помощи с 21:00-09:00, у пациентов, не получающих специализированной помощи и без предшествующего амбулаторного наблюдения.

Заключение. На вероятность летального исхода ОКС на догоспитальном этапе могут оказывать влияние биологические, хронобиологические, организационные факторы, индивидуальные особенности заболевания, уровень взаимодействия пациента с медицинскими службами. Имеют место некоторые признаки полового диморфизма.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, догоспитальный этап, пол, факторы риска.

Aim. To study gender-specific pre-hospital lethality structure in acute coronary syndrome (ACS); to identify prognostic factors.

Material and methods. The study included 531 patients with acute myocardial ischemia and various pre-hospital outcomes. Statistical analysis of clinical data was performed, using c₂ correlation and regression methods.

Results. Pre-hospital death risk was higher in males over 60 years, females over 80 years, in patients with atypical ACS clinics, with symptom onset and ambulance call time from 21.00 to 09.00, in individuals not receiving specialist care or with no previous ambulatory follow-up.

Conclusion. Pre-hospital death risk in ACS could be affected by biological, chrono-biological, organizational factors, individual clinical features, patient's contact with healthcare providers. Some signs of gender dimorphism were observed.

Key words: Acute coronary syndrome, pre-hospital care, gender, risk factors.

Актуальность

По данным Статистического ежегодника ВОЗ сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают в настоящее время первое место среди всех причин смерти [1,41-43,52,53]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – важнейшая причина смертности в странах Западной Европы, США и в большей степени в России и Восточной Европе [1-3,41,52,53]. Инфаркт миокарда (ИМ) – одно из наиболее частых проявлений коронарной болезни сердца (КБС) и одна из наиболее частых причин смерти среди населения развитых стран

[3-6,40,41,44,52,53]. Госпитальная летальность от острого ИМ (ОИМ) в последние годы относительно стабильно удерживается на уровне 17-18%, составляя в специализированных отделениях 13-15% [7,41,44]. Около 15-20% больных ОИМ погибают на догоспитальном этапе [3,5,52,53], общая летальность при ИМ, значительно превышая госпитальную, составляет по данным разных авторов от 21% до 45% [3,5,8,41,44,53].

Большое количество исследований посвящено факторам, влияющим на госпитальную, 30-дневную, общую летальность пациентов с

ОИМ [7,9-13,44,45]. Изучены основные демографические и клинические факторы, ухудшающие краткосрочный и отдаленный прогнозы у этих больных [14,15,44,45]. К наиболее важным факторам риска (ФР) смерти в течение 30 дней после развития ИМ относятся возраст [16,17], величина систолического артериального давления (САД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) во время первого осмотра [18-20,44,51], признаки застойной сердечной недостаточности (ЗСН) при физикальном обследовании [15,18], локализация ИМ и наличие ИМ в анамнезе [14,21].

Изучены факторы, влияющие на летальность в женской и мужской популяциях [22-24,28,29,44], а также в различных возрастных группах [25,26,40]. Важность этих ФР подтверждена результатами многих клинических испытаний и согласованным мнением экспертов [15,27].

Следует отметить, что современных публикаций, освещающих догоспитальную летальность как отдельную проблему, значительно меньше [52,53], несмотря на высокий процент летальности пациентов с ОИМ на догоспитальном этапе.

Еще 20-30 лет назад догоспитальный этап ОИМ служил объектом пристального внимания и изучения со стороны ученых и организаторов здравоохранения. В пользу этого свидетельствуют многочисленные публикации в отечественной и зарубежной печати, в которых широко обсуждались и анализировались различные аспекты этой проблемы [46-48,54,55]. Большая часть имеющейся литературы посвящена вопросам диагностики и тактики ведения больных [30-32,49], применению тромболитической терапии (ТЛТ) на догоспитальном этапе [33,34,50], а также изучению причин развития внезапной сердечной смерти (ВСС) [35-39]. Практически отсутствует информация о структуре догоспитальной летальности, непосредственных причинах смерти и факторах, определяющих ранний неблагоприятный исход.

Уровень догоспитальной летальности уже много лет остается стабильно высоким. Существует необходимость максимально ранней оценки риска пациента с ОИМ, что позволит дифференцированно подходить к решению тактических и лечебных вопросов уже на догоспитальном этапе.

Целью настоящего исследования явилось изучение структуры догоспитальной летальности, проведение многофакторного анализа причин этой летальности и определение наличия ее связи с демографическими, хронобиологическими, временными, клиническими и организационными факторами.

Материал и методы

Ретроспективно была изучена 531 карта оказания неотложной медицинской помощи больным ОКС на догоспитальном этапе в г. Екатеринбурге за период 2002-2003 гг. Из них 376 случая закончились летальным исходом пациентов на догоспитальном этапе, 155 относились к пациентам, благополучно доставленным в отделение интенсивной терапии.

Проведена статистическая обработка клинического материала с привлечением корреляционного и регрессионного анализов.

Результаты исследования

В целом исследуемая выборка состояла из 274 мужчин (51,60% от общего числа пациентов), и 257 женщин, (48,40%). В группе мужчин число летальных исходов на догоспитальном этапе – 189 случаев (68,89%), благополучных – 85 (31,02%). В группе женщин число летальных исходов составило 187 случаев (72,76%), благополучных – 70 (27,24%).

В обеих группах в процентном соотношении преобладали мужчины, однако, среди умерших пациентов эта разница была менее выраженной (рисунок 1). Обращаемость с ОКС в службу скорой медицинской помощи (СМП) несколько больше у мужчин, чем у женщин; однако, в структуре догоспитальной летальности эта разница выражена значительно меньше, что может служить косвенным показателем большего уровня догоспитальной летальности в женской группе. При корреляционном анализе достоверная взаимосвязь между летальным исходом и полом отсутствовала.

Средний возраст пациентов с неблагоприятным исходом составил $68,37 \pm 12,48$ лет; средний возраст выживших меньше – $63,50 \pm 13,05$ лет. Средний возраст умерших мужчин – $63,23 \pm 12,17$ лет; умерших женщин – $73,66 \pm 10,38$ лет. В группе выживших пациентов средний возраст мужчин – $57,80 \pm 12,38$ лет, женщин – $70,43 \pm 10,19$ лет. Процентное соотношение доли пациентов > 60 лет преобладает среди умерших.

При рассмотрении в отдельности мужской и женской групп пациентов отмечены не-

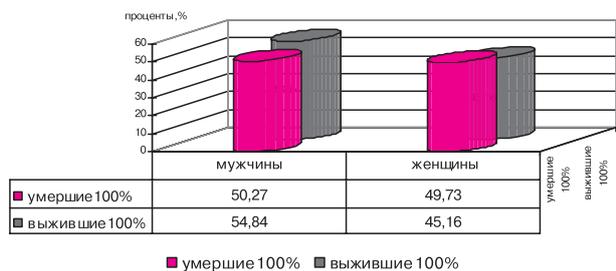


Рис. 1 Распределение умерших и выживших пациентов по полу на догоспитальном этапе.

которые особенности. Распределение по возрастным категориям у пациентов мужчин совпадает с распределением в общей группе (рисунок 2), процентное соотношение доли погибших женщин превышает долю благополучно доставленных в стационар лишь в возрастной категории > 80 лет (рисунок 3).

Распределение пациентов в группах по ведущей причине вызова

В группе пациентов с благоприятным исходом ведущей причиной вызова СМП у большинства больных (n=150; 96,77%) являлась боль в грудной клетке (рисунок 4 А). У пациентов, погибших на догоспитальном этапе, боль в грудной клетке была ведущей причиной вызова СМП у 213 человек (56,65%), одышка или удушье – у 84 человек (22,34%), потеря сознания – у 54 (14,40%), вегетативные проявления (рвота, слабость, чувство жара, головокружение) – у 15 (4,01%), боль другой локализации (живот, спина, шея) – у 10 пациентов (2,67%) (рисунок 4 Б). У больных с неблагоприятным исходом значительно реже встречаются типичные клинические симптомы заболевания, значительно больше случаев нетипичных форм начала ОИМ: астматическая, гастралгическая, синкопальная, церебральная и др. При корреляционном анализе выявлена взаимосвязь между атипичностью клинической картины заболевания и летальным исходом на догоспитальном этапе, среди мужчин и женщин (p<0,001).

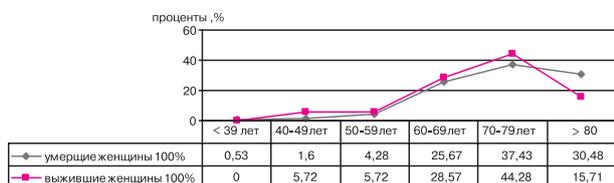


Рис. 3 Процентное соотношение возрастных категорий пациентов в женской группе наблюдения с различным исходом на догоспитальном этапе.

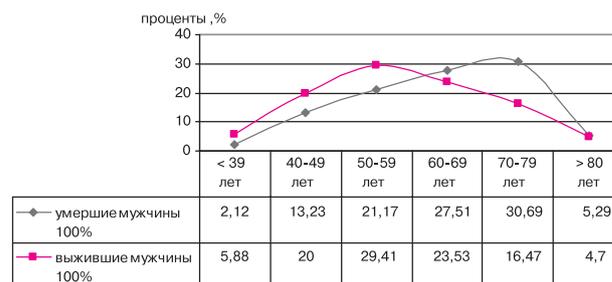


Рис. 2 Процентное соотношение возрастных категорий пациентов в мужской группе наблюдения с различным исходом на догоспитальном этапе.

Распределение пациентов в группах по длительности болевого приступа

Более 60% пациентов обеих групп обратились за СМП в первые 3 часа; однако обращаемость в течение первого часа заболевания была значительно выше среди пациентов с неблагоприятным исходом (рисунок 5). При корреляционном анализе выявлена взаимосвязь между вызовом СМП в течение 1 ч от начала заболевания и летальным исходом на догоспитальном этапе; у женщин p < 0,025. Следует отметить, что среднее время от момента появления симптомов заболевания до развития состояния клинической смерти среди мужчин составило 4 ч 29 мин, у женщин – 4 ч 48 мин. Медиана летальности (временной период, в который произошла половина всех летальных исходов) у мужчин составила 2 ч, у женщин – 2 ч 55 мин.

Распределение пациентов в группах в зависимости от времени развития болевого приступа

Анализ распределения числа случаев ОКС по времени суток производили по 8 интервалам с продолжительностью каждого интервала 3 часа. Результаты распределения представлены на рисунке 6.

Наиболее часто ОКС развивался в вечерние (18:00-20:59) – 16,59% пациентов, ранние утренние (06:00-08:59) – 12,88% и утренние часы (09:00-11:59) – 14,63%. Реже ОКС возникал в предутренние часы (03:00-05:59) – 9,83% и дневные часы (12:00-14:59) – 9,61% пациентов. Распределение времени возникновения ОКС в течение суток не имеет значительных различий в мужской и женской группах наблюдения.

При анализе исходов ОКС на догоспитальном этапе обнаружено, что развитие клиники ОКС с 21:00 до 09:00 сопряжено с более высокой летальностью (рисунок 7).

Количество погибших на догоспитальном этапе пациентов преобладает при развитии болевого приступа в поздние вечерние (21-

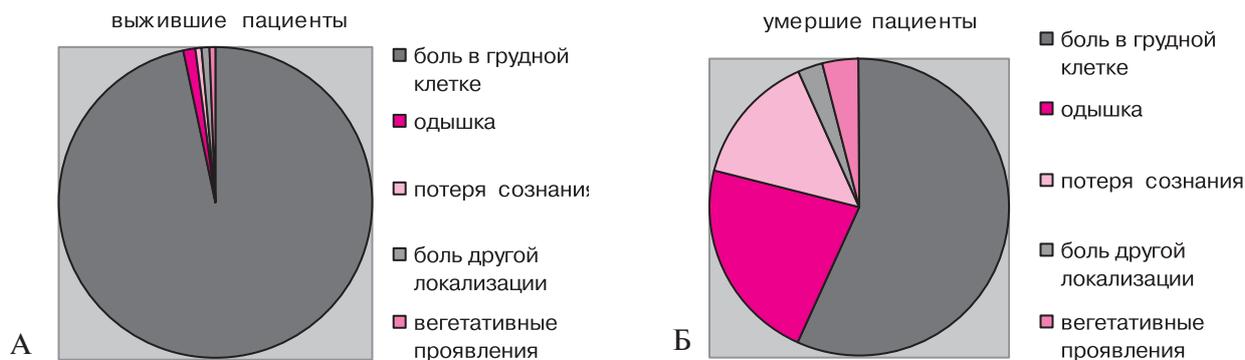


Рис. 4 (А и Б) Распределение пациентов с различными исходами на догоспитальном этапе в зависимости от ведущей причины вызова СМП.

24ч), ранние ночные (00-03ч), ранние утренние часы (06-09ч). В дневные и ранние вечерние часы преобладает количество выживших пациентов. При рассмотрении в отдельности мужской и женской групп пациентов можно отметить, что доля погибших на догоспитальном этапе пациентов в ранние утренние часы преобладает только в женской группе наблюдения.

Анализ соответствия времени развития болевого приступа и времени вызова СМП

В целом, у пациентов с неблагоприятным исходом суточные пики развития болевого приступа и вызова СМП совпадают (рисунок 8 А). Снижение обращаемости пациентов этой группы отмечается в период от 09:00 до 12:00, несмотря на высокую частоту развития болевого приступа в этот временной период. Высокая обращаемость среди пациентов отмечалась в период от 21:00 до 24:00. У пациентов с благоприятным исходом ангинозные приступы развиваются преимущественно в утренние и вечерние часы, а высокая обращаемость в СМП наблюдается с 09:00 до 18:00 с пиком в утренние и дневные часы (рисунок 8 Б). Выявлена корреляционная связь между вызовом СМП в «ночную половину суток» – 21:00-09:00 и ле-

тальным исходом на догоспитальном этапе ($p < 0,005$). Данная взаимосвязь характерна как для мужской, так и для женской групп наблюдения.

Время ожидания первой бригады СМП и общее время работы с пациентом не имело значимой корреляции с исходом ОКС на догоспитальном этапе, напротив, пациенты с летальным исходом ожидали бригаду СМП в среднем на 5,5 мин меньше. При корреляционном анализе получена взаимосвязь между временем ожидания специализированной помощи и исходом ОКС в женской группе наблюдения ($p < 0,01$).

Анализ амбулаторной активности пациентов

Интересным представляется анализ амбулаторной активности пациентов (рисунок 9).

Среди больных с ОКС, благополучно доставленных в приемное отделение стационара, 60,65% пациентов ранее наблюдались в поликлинике по месту жительства. Среди пациентов с летальным исходом на догоспитальном этапе лишь 28,19% находились под амбулаторным наблюдением. Получены корреляции между исходом ОКС на догоспитальном этапе и предшествующей амбулаторной активностью пациентов ($p < 0,001$).

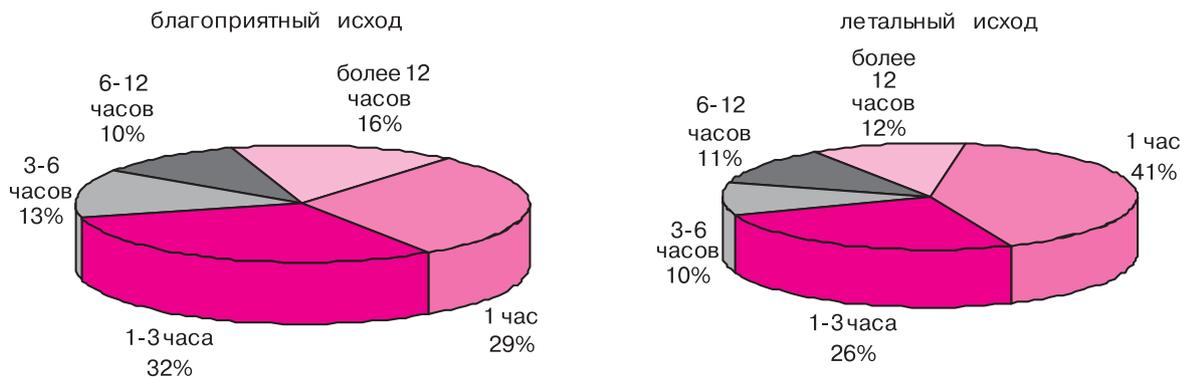


Рис. 5 Длительность болевого приступа у пациентов с различным исходом ОКС на догоспитальном этапе.

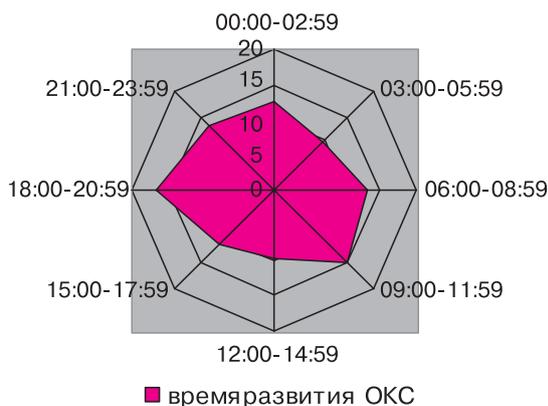


Рис. 6 Распределение пациентов с ОКС по времени возникновения болевого приступа.

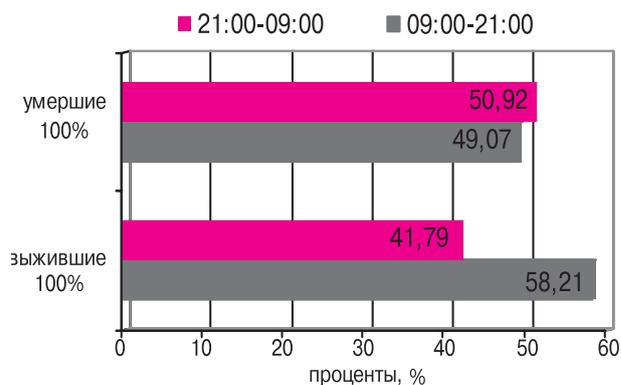


Рис. 7 Распределение пациентов с различным исходом по времени развития ОКС в течение суток.

Обсуждение

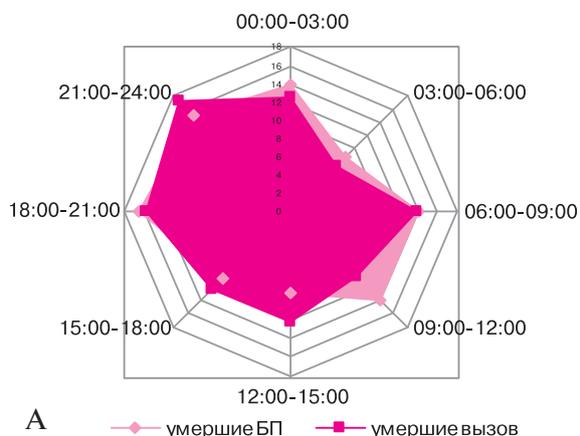
Течение ОКС отличается высокой частотой летальных исходов, развивающихся в ходе догоспитального наблюдения [3,5,46-48,52,53].

Процентное соотношение доли больных >60 лет преобладает среди умерших пациентов, также имеет место значимая корреляционная связь между исходом ОКС на догоспитальном этапе и возрастом в общей и мужской группах ($p < 0,01$ и $p < 0,005$ соответственно). Вероятность летального исхода на догоспитальном этапе увеличивается с возрастом, что полностью совпадает с данными других популяционных и клинических исследований, отражающих госпитальную и общую летальность [1,7,14-17,25-27,40,41,44]. Распределение по возрастным категориям в мужской группе отражает прогрессивное увеличение догоспитальной летальности мужчин в возрасте 40-75 лет с резким снижением доли умерших пациентов > 75 лет. Доля умерших женщин преобладает среди > 80 лет. Вероятно, это связано с тем, что в популяции мужчин доживает до 70 лет лишь одна треть, тогда как в популя-

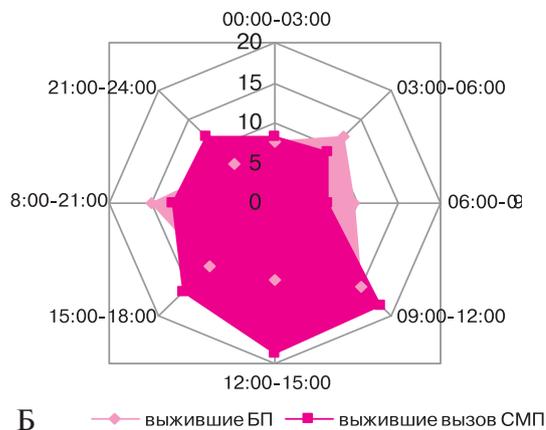
ции женщин — две трети [данные МЗ РФ и Госкомстата России — 41,43].

Статистически значимая разница уровня летальности на догоспитальном этапе среди мужчин и женщин в настоящем исследовании отсутствует, хотя в женской группе имеет место ряд особенностей течения заболевания. Данных, отражающих половые различия исходов ОКС на догоспитальном этапе, в доступной литературе найти не удалось. Большое количество исследований последних лет отражает более высокие показатели больничной летальности и частоты развития осложнений при ИМ у женщин [3,22-24,28,29,44], что принято объяснять принадлежностью к старшей возрастной категории и наличием сопутствующих заболеваний.

Выявлена статистически значимая корреляционная связь атипичности клинической картины заболевания и вероятности летального исхода на догоспитальном этапе, которая имеет место, как в мужской, так и в женской группах наблюдения ($p < 0,001$). В исследованиях других авторов также обнаружен достоверно



А — умершие БП — умершие вызов



Б — выжившие БП — выжившие вызов СМП

Рис. 8 (А и Б). Соответствие времени развития болевого приступа (БП) и времени вызова СМП.

более высокий уровень летальности (госпитальной и общей) у пациентов с атипичными клиническими вариантами заболевания [30]. Теоретически, это можно объяснить двумя причинами. Во-первых, большинство атипичных клинических вариантов уже являются проявлением осложненного течения ИМ (снижение сердечного выброса, острая СН, аритмии), во-вторых, атипичные варианты являются наиболее частой причиной диагностических ошибок на догоспитальном этапе, что приводит к несвоевременности оказания специализированной помощи.

Интересными являются данные, отражающие своевременность обращения за МП. Большинство отечественных авторов связывают высокий уровень госпитальной и догоспитальной летальности с поздним обращением за МП [6,8,30,44,46-48]. По данным настоящего исследования 41% пациентов, погибших на догоспитальном этапе, обратились за помощью в течение первого часа с момента развития симптомов; 26% – в течение второго и третьего часов. Таким образом, > 60% пациентов обратились за помощью своевременно. Безусловно, в идеальной ситуации, эта цифра должна стремиться к 100%. Однако, сравнивая погибших пациентов на догоспитальном этапе и благополучно доставленных в стационар, было обнаружено, что среди выживших пациентов активность обращения за МП в течение 1 часа значительно меньше, составляя 29%. Разница в активности обращаемости в течение 1 ч заболевания статистически значима, кроме того, обнаружена корреляционная взаимосвязь между вызовом СМП в течение 1 ч от начала заболевания и летальным исходом на догоспитальном этапе (в женской группе $p < 0,025$). Раннее обращение возможно обусловлено большей интенсивностью болевого приступа и выраженностью вегетативной симптоматики, что в свою очередь может быть связано с большим объемом поражения миокарда. В целом это совпадает с результатами, полученными иностранными авторами [11,13-15,19,25,45,49] и рядом отечественных [9,31], показавшими медиану летальности при ОИМ 90 мин как период, в течение которого наступает половина всех летальных исходов. Время ожидания первой (неспециализированной) бригады СМП и общее время работы с пациентом не имели значимой корреляции с

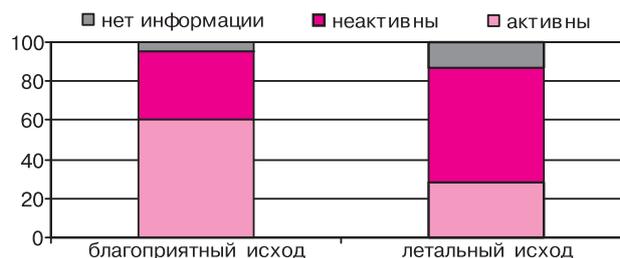


Рис. 9 Предшествующая амбулаторная активность пациентов с различным исходом ОКС на догоспитальном этапе.

исходом ОКС на догоспитальном этапе, напротив, пациенты с летальным исходом ожидали бригаду СМП в среднем на 5,5 минут меньше. При корреляционном анализе получена взаимосвязь между временем ожидания специализированной помощи > 30 мин и летальным исходом на догоспитальном этапе в женской группе наблюдения ($p < 0,01$).

Согласно литературе суточное распределение частоты развития острых коронарных событий не является равномерным. Около 80% случаев развития ИМ, ВСС приходится на период бодрствования, и ~ 20% таких событий происходит во сне. Некоторые авторы указывают, что развивающиеся в ночное время ИМ протекают значительно тяжелее, чаще приводят к СН и аритмиям, а также характеризуются более высокой летальностью [56]. В исследовании суточный период разделен на две половины – дневную (09:00-21:00) и ночную (21:00-09:00), учитывая значительные различия в уровнях физической и психоэмоциональной нагрузок, а также особенности функционирования вегетативной нервной системы в эти временные периоды. У пациентов с неблагоприятным исходом на догоспитальном этапе клиника ОКС развивалась чаще в «ночную» половину суток ($p < 0,10$ в женской группе наблюдения). Более сильная корреляционная зависимость выявлена между вызовом СМП в «ночную» половину суток и летальным исходом на догоспитальном этапе ($p < 0,005$).

Результаты настоящей работы свидетельствуют о том, что низкая предшествующая амбулаторная активность пациентов сопряжена с высокой вероятностью летального исхода ОКС на догоспитальном этапе ($p < 0,001$). Указания на какую-либо связь амбулаторной активности с догоспитальной, госпитальной и общей летальностью в литературе отсутствуют. Основываясь на собственных данных можно предположить,

что пациенты, состоящие на диспансерном учете или обращавшиеся ранее за МП, в большей степени информированы о клинических проявлениях заболевания, его осложнениях и риске.

Выводы

На вероятность летального исхода ОКС на догоспитальном этапе оказывают влияние биологические, хронобиологические, организационные факторы, индивидуальные особенности заболевания, уровень взаимодействия пациента с медицинскими службами.

Литература

1. Kesteloot NEC. Различия в общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в разных странах мира: эпидемиологические аспекты. Медикография 1999; 21(2) вып 60: 3-8.
2. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. Москва «Медицина» 1991; 446 с.
3. О.В. Беляев, Т.Ю. Телешева, Ю.П. Угольников. Состояние кардиологической помощи в Свердловской области (обзор за 2000 год). Вестник ОКБ-1 2001; 5-11.
4. Adams MR, Kaplan JR, Clarkson TB, et al. Pregnancy-associated inhibition of coronary artery atherosclerosis in monkeys: evidence of a relationship with endogenous estrogen. Arteriosclerosis 1987; 7: 378-84.
5. Сыркин А.Л., Фрид М. Инфаркт миокарда. Кардиология в таблицах и схемах 1998; 736 с.
6. Лешинский Л.А. Инфаркт миокарда. Екатеринбург-Ижевск: ИПП Уральский рабочий 2000; 112 с.
7. Peterson ED, Shaw LJ, Califf PM. Risk stratification after acute myocardial infarction. Ann Intern Med 1997; 126: 561-82.
8. Баранов Л.Г., Авраменко Т.В. Пути снижения летальности от острого инфаркта миокарда. Материалы Республиканской научно-практической конференции, посвященной 70-летию службы скорой медицинской помощи г. Минска 3-4 декабря 1992 г. Минск 1992; 48-9.
9. Панкин О.А. Догоспитальные факторы больничной летальности при инфаркте миокарда. Клин мед 2004; 4: 36-40.
10. Острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Рекомендации рабочей группы Европейского Кардиологического Общества (ЕКО). Приложение к журналу «Кардиология» 2001; 4: 3-7.
11. Kleiman NS, White HD, Ohman EM, et al. Mortality within 24 hours of thrombolysis for myocardial infarction. The importance of early reperfusion. The GUSTO Investigators, Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. Circulation 1994; 90: 2658-65.
12. Campbell R, Walentin L, Verheugt F, et al. Management strategies for a better outcome in unstable coronary artery disease. Clin Cardiol 1998; 21: 314-22.
13. Shaw LJ, Peterson ED, Kesler K, et al. A meta-analysis of pre-discharge risk stratification after acute myocardial infarction with stress electrocardiographic, myocardial perfusion, and ventricular function imaging. Am J Cardiol 1996; 78: 1327-37.
14. Morris RM, Barnaby PF, Brandt PW, et al. Prognosis after recovery from first acute myocardial infarction: determinants of reinfarction and sudden death. Am J Cardiol 1984; 53: 408-13.
15. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-1 Investigators. Circulation 1995; 91: 1659-68.
16. Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, et al. Recent age-related trends in the use of thrombolytic therapy in patients who have had acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction. Ann Intern Med 1996; 124: 283-91.
17. Goldberg RJ, Gore JM, Gurwitz JH, et al. The impact of age on the incidence and prognosis of initial acute myocardial infarction: the Worcester Heart Attack Study. Am Heart J 1989; 117: 543-9.
18. Killip T 3d, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. Am J Cardiol 1967; 20: 457-64.
19. Hands ME, Rutherford JD, Muller JE, et al. The in-hospital development of cardiogenic shock after myocardial infarction: incidence, predictors of occurrence, outcome and prognostic factors. The MILIS Study Group. JACC 1989; 14: 40-6.
20. Scheidt S, Ascheim R, Killip T 3d. Shock after acute myocardial infarction. A clinical and hemodynamic profile. Am J Cardiol 1970; 26: 556-64.
21. Norris RM, Brandt PW, Caughey DE, et al. A new coronary prognostic index. Lancet 1969; 1: 274-8.
22. Bueno H, Vidan MT, Almazan A, et al. Influence of sex on the short- and long-term outcome of elderly patients with a first acute myocardial infarction. Circulation 1995; 92: 1133-40.
23. Coronado BE, Griffith JL, Beshansky JR, et al. Hospital mortality in women and men with acute cardiac ischemia: a prospective multicenter study. JACC 1997; 29(7): 1490-6.
24. Translated, with permission of the ACP-ASIM, from «Younger women with acute MI had more in-hospital deaths than men of the same age». ACP J Club 2000; 132:36. Abstract of: Vaccarino V., Parsons L., Every N.R., Barron H.V., Krumholz H.M., for the National Registry of Myocardial Infarction 2 participants. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. N Engl J Med 1999; 341: 217-25, and from the accompanying Commentary by E.R. Bates.
25. Haase KK, Schiele R, Wagner S, et al. In-hospital mortality of elderly patients with acute myocardial infarction: data from the MITRA (Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction) Registry. Clin Cardiology 2000; 23: 831-6.
26. Безруков В.В. Здоровье пожилых в Украине. Doctor 2002; 5: 5-8.
27. Madsen EB, Gilpin E, Henning H. Short-term prognosis in acute myocardial infarction: evaluation of different prediction methods. Am Heart J 1984; 107: 1241-51.
28. Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, et al. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women? Circulation 1995; 91: 1861-71.
29. Becker RC, Terrin M, Ross R, et al. Comparison of clinical outcomes for women and men after acute myocardial infarction. The Thrombolysis in Myocardial Infarction Investigators. Ann Intern Med 1994; 120: 638-45.

30. Янкин Ю.М., Плотникова Н.Д., Гольберг Г.А. Догоспитальный этап острого инфаркта миокарда. Под ред. Р.С.Карпова. Томск Изд. Томского ун-та 1993; 17-52.
31. Верткин А.Л. Догоспитальная помощь и медицина доказательств. РМЖ 2002; 9(20): 855-7.
32. Шалаев С.В. Догоспитальная диагностика и лечение острых коронарных синдромов. Cons med 2002; 4(3): 54-65.
33. Карпов Р.С., Марков В.А., Даниленко А.М. и др. Эффективность тромболитической терапии острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе. Кардиология 1992; 32(9-10): 24-32.
34. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329: 673-82.
35. Мазур Н.А. Внезапная смерть. В кн. Болезни сердца и сосудов. Под ред. Е.И. Чазова. Москва «Медицина» 1992; 133-46.
36. Goldstein S, Bayes-de-Luna A, Gumdo-Soldevila J. Sudden cardiac death. Armonk: Futura 1994; 343 p.
37. Дощицин В.П. Внезапная аритмическая смерть и угрожающие аритмии. РКЖ 1999; 1: 43-52.
38. Demirovic J, Myerburg RJ. Epidemiology of sudden death: an overview. Progr Cardiovasc Dis 1994; 37: 39-48.
39. Akhtar M, Myerburg RJ, Ruskin J. Sudden cardiac death. Waverly 1994; 637 p.
40. Латфуллин И.А. Инфаркт миокарда у лиц пожилого и старческого возраста. Клинический геронт 2002; 7: 40-5.
41. Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В. и др. Смертность от основных болезней системы кровообращения в России. Аналитический обзор данных Госкомстата, Минздрава России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме. РКЖ 2005; 1: 5-15.
42. Смертность населения Российской Федерации – 2002г. (Статистические материалы Минздрава России) Москва 2003; 12-5.
43. Демографический ежегодник России 2000: статистический сборник. Официальное издание. Москва «Госкомстат России» 2002; 89-94.
44. Шевченко В.И. Анализ выживаемости пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком. РКЖ 2004; 3(47): 5-10.
45. Wong SC, Slepner LA, Monrad ES, et al. Absence of gender differences in clinical outcomes in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. A report from the SHOCK Trial Registry. JACC 2001; 38(5): 1395-401.
46. Округин С.А., Зяблов ЮИ., Орлова С.Д. Продолжительность догоспитального этапа острого инфаркта миокарда в Томске. РКЖ 2004; 3(47): 64-7.
47. Гафаров В.В. Организация помощи больным инфарктом миокарда на догоспитальном этапе. Сов Здравсоохр 1982; 5: 40-3.
48. Гольдберг Г.А., Янкин Ю.М. Влияние совершенствования догоспитальной медицинской помощи на летальность от острого инфаркта миокарда. Кардиология 1984; 11: 100-3.
49. Arntz HR. Prahospitale Versorgung von Patienten mit akutem ST-Streckenhebungsinfarkt. Gemeinsames Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung e.V. und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. Z Kardiol 2004; 93: 915-6.
50. Fath-Ordoubadi F, AlMohammad A, Huehns TY, et al. Meta-analysis of randomized trials of prehospital versus hospital thrombolysis. Circulation 1994; 90: 1-325.
51. Garber PJ, Mathienson AL, Ducas J, et al. Thrombolytic therapy in cardiogenic shock: effect of increased aortic pressure and rapid tPA administration. Can J Cardiol 1995; 11: 30-6.
52. Dracup K, Alonzo AA, Atkins JM, et al. The physicians role in minimizing prehospital delay in patients at high risk for acute myocardial infarction: recommendations from the National Heart Attack Alert Program. Working Group on Educational Strategies to Prevent Prehospital Delay in Patients at High Risk for Acute Myocardial Infarction. Ann Inter Med 1997; 126: 645-51.
53. GISSI-Avoidable Delay Study Group Epidemiology of avoidable delay in the care of patients with acute myocardial infarction in Italy. A GISSI-generated study. Arch Inter Med 1995; 155: 1481-8.
54. Simon AB, Feinleib M, Thompson HK. Components of Delay in the Pre-Hospital Phase of Acute Myocardial infarction. Am J Cardiol 1972; 30: 476-82.
55. Takano T, Endo T, Tanoka K, et al. Current status of prehospital care of patients with acute myocardial infarction in Tokyo: Analysis of 3-year experience with coronary care unit network. Jap Circulat J 1987; 51(3): 338-43.
56. Манченко Н.В., Широкова Л.Г., Окнин В.Ю. и др. Особенности инфарктов миокарда, развившихся в дневное и ночное время. Топ Медицина 2001; 1: 9-12.

Поступила 02/11-2006
Принята к печати 18/12-2006

Всегда ли целесообразно позднее «открытие» окклюзированной коронарной артерии у больных инфарктом миокарда?

С.В. Шалаев, Т.Н. Енина

Кардиологический диспансер Тюменской областной клинической больницы; Тюменская медицинская академия. Тюмень, Россия

Late opening of occluded coronary artery in myocardial infarction patients: is it always advisable?

S.V. Shalaev, T.N. Enina

Cardiology Dispanser, Tumen Regional Clinical Hospital; Tumen Medical Academy. Tumen, Russia

Цель. Проверить гипотезу: у больных инфарктом миокарда (ИМ) с окклюзией инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) рутинное чрескожное коронарное вмешательство имеет преимущества перед медикаментозным лечением в снижении кумулятивного риска смерти вследствие всех причин, повторного нефатального ИМ или тяжелой сердечной недостаточности (СН).

Материал и методы. В исследование были отобраны 2166 больных ИМ со стабильным течением, у которых при коронарной ангиографии на 3–28 сутки заболевания сохранялась окклюзия ИСКА. Больные были рандомизированы в 2 группы: группу медикаментозного (n=1084) и группу инвазивного лечения (n=1082). Первичный оценочный критерий исследования был композитным и включал развитие смерти вследствие любых причин, или нефатального ИМ, или тяжелой СН с госпитализацией. Основными вторичными оценочными критериями служили отдельные составляющие первичной «конечной точки».

Результаты. Частота развития первичной «конечной точки» к концу 4 года наблюдения составила 17,2% в группе инвазивного лечения и 15,6% в группе медикаментозного лечения (p=0,2). Отсутствовали какие-либо преимущества одной стратегии перед другой в зависимости от возраста, пола, расовой принадлежности, локализации коронарной окклюзии, сократительной функции левого желудочка, наличия сахарного диабета, тяжести, давности заболевания. Частота смертей вследствие любых причин была практически идентичной в обеих группах. Частота всех случаев повторного ИМ в группе инвазивного лечения имела отчетливую тенденцию к увеличению по отношению к группе медикаментозной терапии.

Заключение. Позднее «открытие» окклюзированной ИСКА в случаях стабильного течения заболевания не снижало риска смерти, повторного ИМ, развития тяжелой СН в течение последующих 4 лет наблюдения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, окклюзия коронарной артерии, чрескожное коронарное вмешательство.

Aim. The study was aimed at verifying a hypothesis: in myocardial infarction (MI) patients with occluded MI-related coronary artery (IMCA), routine percutaneous coronary intervention is more effective than conservative, pharmacological treatment, for reducing cumulative total mortality risk, risk of recurrent non-fatal MI, or severe heart failure (HF).

Material and methods. The study included 2166 MI patients, with stable clinical course and IMCA occlusion remaining at Day 3–28, verified by coronary angiography. The participants were randomized into two groups: pharmaceutical treatment group (n=1084) and invasive treatment group (n=1082). Combined primary end-point included death due to all causes; non-fatal MI; severe HF with hospitalization. Secondary end-points were separate components of primary end-point.

Results. By the end of follow-up Year 4, primary end-point rates were 17,2% and 15,6% in invasive and pharmaceutical treatment groups, respectively (p=0,2). No benefits for any strategy were observed in various subgroups by age, gender, ethnicity, coronary occlusion localization, left ventricular contractility, diabetes mellitus, severity and

duration of the disease. Total mortality was identical in both groups. Recurrent MI rates were higher in invasive therapy group, compared to pharmaceutical therapy group.

Conclusion. Therefore, late opening of occluded IMCA in stable patients did not reduce the risk of death, recurrent IM, or severe HF during four-year follow-up.

Key words: Myocardial infarction, coronary artery occlusion, percutaneous coronary intervention.

Раннее (в первые 12 часов) восстановление кровотока в окклюзированной инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) – важнейшая цель проводимых мероприятий: чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) либо тромболитические средства, у больных инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST (ИМ \uparrow ST). В указанные сроки реканализация ИСКА ограничивает размеры некротического очага, формирование выраженной систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), повышает выживаемость больных ИМ.

Целесообразность «открытия» окклюзированной ИСКА в более поздние сроки при отсутствии безусловных показаний к коронароангиографии (КАГ) и реваскуляризации, в случаях относительно благоприятного течения ИМ, недостаточно ясна. Попытки позднего устранения сохраняющейся окклюзии в ИСКА сопряжены как с потенциальными пользой, так и рисками. К числу первой следует отнести благотворное влияние на процессы постинфарктного ремоделирования ЛЖ, снижение вероятности развития нарушений сердечного ритма, сохранение резерва в кровоснабжении миокарда при возникновении в последующем окклюзий других КА; к числу последних – высокую вероятность дополнительного повреждения миокарда при интракоронарных манипуляциях, утрату адаптивных реакций в виде стимулирования коллатерального кровоснабжения.

В отсутствии до последнего времени данных крупных, контролируемых исследований господствовали представления о том, что у больных ИМ «восстановление антеградного кровотока в ИСКА спустя дни, недели или даже месяцы после ИМ улучшит выживаемость даже при отсутствии влияния на сократительную функцию ЛЖ [1]. Представленные в ноябре 2006г результаты многоцентрового, рандомизированного исследования ОАТ («Occluded Artery Trial») могут существенно изменить стратегию ведения больных ИМ с сохраняющейся окклюзией ИСКА [2]. Изначальная гипотеза, вытекающая из данного исследования, состоя-

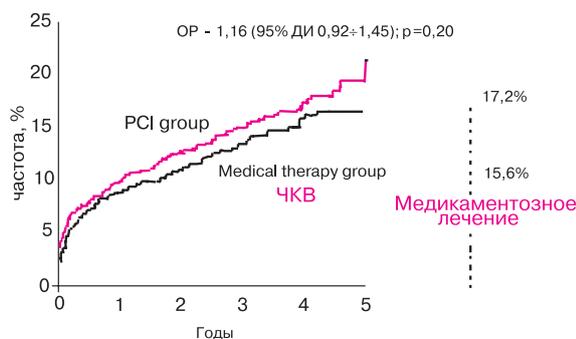
ла в том, что у больных ИМ с сохраняющейся окклюзией ИСКА рутинное ЧКВ будет иметь преимущества перед оптимальным медикаментозным лечением в снижении кумулятивного риска смерти вследствие всех причин, повторного нефатального ИМ или тяжелой сердечной недостаточности (СН) IV функционального класса (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

Материал и методы

Исследование ОАТ было международным и спонсировалось Институтом сердца, легких и крови (США). Набор больных проводили в период 2000–2005 гг. Среди 2166 больных ИМ, рандомизированных в данное исследование, 2 пациента были включены в Россию.

Следует обратить особое внимание на критерии включения и исключения в исследование ОАТ, поскольку очевидно, что среди гетерогенной популяции больных ИМ выводы исследования применимы лишь по отношению к вполне конкретной группе пациентов. Отбор пациентов проводили среди больных ИМ со стабильным течением, у которых при КАГ на 3–28 сутки заболевания была выявлена сохраняющаяся окклюзия: уровень кровотока по критериям TIMI-0-I (Thrombolysis in Myocardial Infarction, Phase 0-I) – полная окклюзия либо частичное прохождение контраста при отсутствии перфузии дистального русла ИСКА. При этом обязательной была принадлежность к больным с высокой вероятностью последующего неблагоприятного прогноза: фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) < 50% или окклюзия КА в проксимальном отделе, или оба критерия одновременно. Больных с тяжелой СН III-IV ФК, с шоком, почечной недостаточностью (креатинин > 220 мкмоль/л), трехсосудистым поражением или значимыми стенозами ствола левой КА, стенокардией покоя, развитием выраженной ишемии при нагрузочных исследованиях в исследование не включали.

2166 больных ИМ были рандомизированы в 2 группы: I группу медикаментозного лечения (n=1084), II группу инвазивного (ЧКВ) лечения (n=1082). Средний возраст больных при включении составил ~ 59 лет, 80% всех наблюдавшихся были мужчинами. Медианы времени от развития симптомов ИМ до рандомизации в исследование составили в обеих группах 8 дней. ~ 50% больных в обеих группах имели ФВ ЛЖ < 50%. Сахарный диабет (СД) был достоверно более частым среди больных, включенных в группу медикаментозного лечения – у 23% vs 18% (p=0,02). У 99% больных, рандомизированных в группу ЧКВ, была предпринята попытка устранения окклюзии; в 87% случаев она была успешной. 87% больных было проведено стентирование, устанавливались преимущественно металлические стенты; стенты с лекарственным покрытием были имплантированы в 8%



Примечание: указаны данные к концу 4 лет наблюдения.

Рис. 1 Развитие смертей вследствие всех причин либо повторных нефатальных ИМ, либо СН IV ФК (NYHA) (первичная «конечная точка») в двух группах больных, перенесших ИМ.

случаев. Блокаторы рецепторов Пв/Ша тромбоцитов внутривенно получили 72% больных. ИМ как осложнение ЧКВ диагностировали по динамике фракции МВ креатинкиназы (повышение в 3 и более раз по отношению к лабораторной норме); тропонины в качестве критерия диагностики ИМ в связи с ЧКВ в данном исследовании не использовались.

Среди больных, включенных в группу консервативной терапии, 3% больных в течение первых 30 дней и 6% — в более поздние сроки было выполнено ЧКВ.

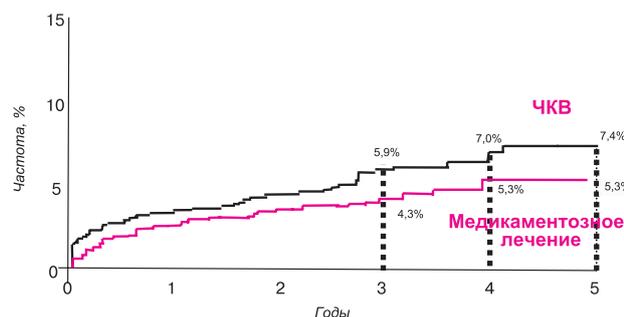
Больные обеих групп получали оптимальную медикаментозную терапию — аспирин (>94% больных), тиенопиридины (99% больных с имплантированными стентами), β-адреноблокаторы (>86%), липид-снижающие средства (>80%), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (80%).

Первичный оценочный критерий исследования был композитным и включал развитие смерти вследствие любых причин или нефатального ИМ, или тяжелой СН (IV ФК) с госпитализацией. Основными вторичными оценочными критериями были отдельные составляющие первичной «конечной точки».

Средняя продолжительность наблюдения составила 1059 ± 11 дней.

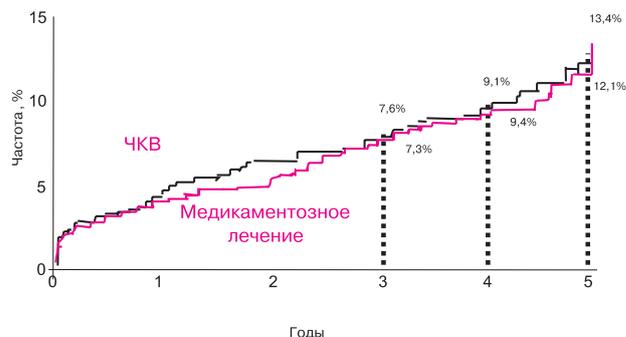
Результаты

Частота развития первичной «конечной точки» к концу 4 года наблюдения составила



Примечание: указана частота к концу 3, 4 и 5 лет наблюдения; все различия недостоверны.

Рис. 3 Развитие всех случаев повторного ИМ в двух группах больных, перенесших ИМ.



Примечание: указана частота к концу 3, 4 и 5 лет наблюдения; все различия недостоверны

Рис. 2 Развитие смертей вследствие всех причин в двух группах больных, перенесших ИМ.

17,2% в группе ЧКВ и 15,6% в группе медикаментозного лечения (рисунок 1). Относительный риск (ОР) составил 1,16 с отклонениями в рамках 95% доверительного интервала (ДИ) 0,92-1,45 ($p=0,20$). Анализ подгрупп также не выявил каких-либо преимуществ одной стратегии перед другой в зависимости от возраста, пола, расовой принадлежности, локализации коронарной окклюзии, ФВ ЛЖ, наличия СД, тяжести клинических проявлений СН, давности симптомов ИМ ко времени рандомизации в исследование. Даже при исключении из анализа больных с неудачной попыткой ЧКВ, а также случаев, когда в течение первых 30 дней интракоронарные вмешательства были выполнены среди больных, рандомизированных в группу медикаментозного лечения, результат оставался прежним.

Частота смертей вследствие любых причин была практически идентичной в обеих группах в течение всего наблюдения (рисунок 2). Частота всех случаев повторного ИМ в группе ЧКВ имела отчетливую тенденцию к увеличению по отношению к больным, получавшим медика-



Примечание: указана частота к концу 3, 4 и 5 лет наблюдения; все различия недостоверны.

Рис. 4 Развитие случаев СН IV ФК (NYHA) в двух группах больных, перенесших ИМ.

ментозную терапию (рисунок 3). К концу 4 года частота ИМ составила 7,0% в группе ЧКВ и 5,3% в группе медикаментозного лечения – ОР = 1,36; 95% ДИ 0,92:-2,0 (p=0,13). При этом только 6 случаев ИМ из 59, развившихся к концу 4 года наблюдения, в группе ЧКВ были связаны с интракоронарным вмешательством. Существенные различия в частоте развития случаев тяжелой СН между двумя группами больных, перенесших ИМ, на протяжении всего наблюдения отсутствовали (рисунок 4).

381 больному КАГ была повторена спустя 1 год. При этом ИСКА была проходимой у 83% больных, включенных в группу ЧКВ, и лишь у 25% больных, изначально получавших медикаментозное лечение (p<0,001). Тем не менее,

указанные различия в проходимости ИСКА не отразились на исходах ишемической болезни сердца в двух группах больных, перенесших ИМ.

Заключение

Таким образом, позднее (через 3-28 дней от развития ИМ) «открытие» окклюзированной ИСКА у больных со стабильным течением заболевания не снижает риска смерти, повторного ИМ, развития тяжелой СН в течение последующих 4 лет. При этом отмечается тенденция к повышению риска повторных ИМ в сравнении с больными, получающими оптимальное медикаментозное лечение.

Литература

1. Hillis LD, Lange RA. Myocardial infarction and the Open-Artery Hypothesis. The N Engl J Med 2006; 355: 2475-7.
2. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. for the Occluded

Artery Trial Investigators. Coronary Intervention for Persistent Occlusion after Myocardial Infarction. The N Engl J Med 2006; 355: 2395-407.

Поступила 17/01-2007

Депрессивные нарушения у пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью

И.В. Осипова, Н.В. Погосова*, Я.В. Соколова

Алтайский государственный медицинский университет. Барнаул, Россия; *Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Москва, Россия

Depressive disorders in elderly patients with heart failure disease

I.V. Osipova, N.V. Pogosova, Y.V. Sokolova

Altai State Medical University, Barnaul
State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development, Moscow

Цель. Изучить частоту и динамику депрессивных нарушений у больных пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. У 105 стационарных больных с I-III ФК (NYHA) ХСН (средний возраст – 77,5±4,7 лет) оценивались выраженность депрессивных нарушений (шкала CES-D), качество жизни (КЖ) по миннесотскому опроснику КЖ, физическая работоспособность по 6-минутному тесту ходьбы (6МХ) при поступлении и через 3 недели терапии ХСН без применения антидепрессантов.

Результаты. Депрессия выявлена у 32,4% больных; в целом депрессивные расстройства – у 56,2%. С увеличением ФК ХСН растет процент пациентов с депрессией ($p<0,05$). У больных с депрессией наиболее худшие показатели по опроснику КЖ и наиболее низкие результаты теста 6МХ ($p<0,05$). В отличие от других пациентов, у больных с депрессией не наблюдалось изменений эмоционального компонента КЖ и имела место наименьшая положительная динамика теста 6МХ ($p<0,05$).

Заключение. Более 30% пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН страдают депрессией. В процессе стационарного лечения у пожилых пациентов с депрессией улучшались только физических параметры КЖ и наблюдалась наименее выраженная динамика 6МХ теста.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, депрессия, пожилой возраст, качество жизни.

Aim. To study prevalence and dynamics of depressive disorders in aged and elderly patients with chronic heart failure (CHF).

Material and methods. In 105 hospitalized patients with Functional Class I-III CHF (NYHA), mean age 77,5±4,7 years, depressive disorder severity (CES-D scale), quality of life, QoL (Minnesota Questionnaire), physical functioning (6-minute walk test) were assessed at admission and after 3 weeks of CHD treatment, without antidepressant therapy.

Results. Depression was diagnosed in 32,4% of aged and elderly CHF patients, depressive disorders – in 56,2%. Higher CHF FC were associated with increased depression prevalence ($p<0,05$). Depressed participants had the lowest QoL and 6-minute walk test results ($p<0,05$). Compared to other patients, depressed individuals demonstrated no dynamics in emotional QoL cluster and minimal positive changes in 6-minute walk test results ($p<0,05$).

Conclusion. More than 30% of aged and elderly CHF patients suffered from depression. During hospital treatment, only physical QoL parameters improved, with minimal positive dynamics in 6-minute walk test results.

Key words: Chronic heart failure, depression, elderly age, quality of life.

Вторая половина XX века характеризовалась значительными изменениями возрастной структуры населения. Социально-экономические условия, повышение уровня жизни людей и качества медицинской помощи привели к увеличению продолжительности жизни в экономически развитых странах. Согласно демографическим данным, к концу XX века в мире проживало > 400 млн. лиц пожилого возраста. Ожидается, что в ближайшем будущем тенденция к постарению населения в экономически развитых странах сохранится [1].

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из существенных проблем здравоохранения, т.к. ежегодные расходы на лечение больных очень велики, а смертность остается высокой. По данным Фремингемского исследования, установлено, что частота распространения ХСН увеличивается с возрастом, т.е. ХСН – частый “спутник” людей пожилого и старческого возрастов. ХСН ежегодно развивается у 1-3% лиц > 60 лет и у ~ 10% лиц > 75 лет [2]. Увеличение доли лиц пожилого возраста считают одной из главных причин высокой распространенности ХСН в экономически развитых странах [3]

Увеличение среди населения людей пожилого и старческого возрастов привело к росту количества пациентов, страдающих депрессивными расстройствами (ДР) [4]. По результатам исследования КОМПАС (Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в практике врачей общесоматического профиля), распространенность депрессий увеличивается с возрастом: вероятность наличия депрессии возрастает на 20% каждые 10 лет; таким образом, ДР у пациентов 61-70 лет выявлены в 54% случаев, причем у трети они носили выраженный характер. У пациентов > 70 лет расстройства депрессивного спектра (РДС) наблюдались в 61,7% случаев [5]. Депрессия старения – одна из глобальных медицинских и социальных проблем. При сохранении существующих демографических тенденций, по данным ВОЗ к 2020г ишемическая болезнь сердца (ИБС) и депрессии займут соответственно 1 и 2 место среди всех заболеваний по числу лет сокращения полноценной жизни в связи с инвалидностью (ВОЗ, Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2001). Поэтому становится очевидным, что депрессия давно вышла за рамки психиатрии и с полным основанием может

рассматриваться как общемедицинская проблема.

Вопросу распространенности ДР среди больных с сердечно-сосудистой патологией посвящен ряд исследований. Наиболее известное из них – российское исследование КОМПАС, проведенное в 2002г, по результатам которого, частота распространения РДС у пациентов с ХСН составила 60,8%, однако в указанном исследовании средний возраст пациентов был $48,3 \pm 15$ лет [5]. Выраженные ДР были выявлены у 36,5% пациентов > 60 лет, госпитализированных в стационар по поводу ХСН [10]. Распространенность ДР варьирует в зависимости от региона проживания, методов диагностики, возраста пациента и других факторов, однако усредненные оценки свидетельствуют, что у 10-20% пациентов первичного звена здравоохранения наблюдается депрессия [6-9]. Взаимосвязь депрессии и ХСН требует тщательного изучения в связи с тем, что ДР широко распространены у пожилых пациентов, а так же ввиду их хронического течения и негативного влияния на соматическое состояние больных [10]. Наряду с классическими факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), результаты ряда исследований позволяют рассматривать депрессию как самостоятельный ФР развития патологии сердечно-сосудистой системы [6,11].

Целью настоящего исследования являлась оценка частоты ДР у пациентов пожилого и старческого возрастов с ХСН, динамики депрессивных изменений при стандартном лечении ХСН без применения антидепрессантов в условиях стационара.

Материал и методы

Исследование проводили на базе терапевтического отделения Краевого госпиталя ветеранов войн. В исследование были включены 105 человек (33 женщины, 72 мужчины) с I-IV функциональным классом (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) ХСН. Средний возраст пациентов – $77,5 \pm 4,7$ лет: у мужчин $77,0 \pm 4,4$ года, у женщин $75,2 \pm 5,4$ года.

Ведущей причиной развития ХСН у обследованных больных была ИБС в сочетании с артериальной гипертензией (АГ). Значительно реже диагностировали изолированную АГ в качестве причины развития ХСН. Подробная клинико-демографическая характеристика больных представлена в таблице 1.

Из исследования были исключены больные с пороками сердца; острым коронарным синдромом; дефектами опорно-двигательного аппарата; пациенты с выраженными проявлениями других соматических заболеваний (хроническая почечная недостаточность, хроническая

Клинико-демографическая характеристика больных

Показатель	X±m	n	%
Возраст, годы	77,5±4,7		
Мужчины/женщины		72/33	68,6/31,4
Образование: неоконченное среднее/ среднее/специальное/ высшее		42/17/26/20	40,16,2/24,8/19,0
Проживание: с семьей/одинокие		73/32	69,5/30,5
Семейное положение: в браке/вдовцы/разведенные		51/48/6	48,6/45,7/5,7
Курение: курящие/некурящие		70/35	66,7/32,3
Место проживания: город/село		77/28	73,3/26,7
Стенокардия напряжения		86	81,9
Давность стенокардии	5,4±2,3		
Перенесенный ИМ, повторный ИМ		24 4	22,9 3,8
ОНМК >1года		8	7,6
АГ		93	88,6
Длительность АГ, годы	7,6±4,2		
Сочетание ИБС и АГ		71	67,6
ФП (> 1 года)		18	17,1
Длительность ХСН (лет)	3,6± 0,5		
I ФК ХСН		17	16,2
II ФК ХСН		55	52,4
III ФК ХСН		33	31,4
СД-2		16	15,2
Избыточная МТ (ИМТ >25 кг/м ²)		50	47,6
Ожирение (ИМТ>30 кг/м ²)		21	19,05
Лечение:			
ИАПФ		105	100
Диуретик		91	86,7
Нитраты		37	35,7
β-адреноблокаторы		31	29,5
Антагонисты кальция		28	26,7
Дигоксин		16	15,2
Аспирин		37	35,2
Амиодарон		8	7,6

Примечание: X±m, где X – среднее значение, m – стандартная ошибка средней, n – количество пациентов; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД-2 – сахарный диабет 2 типа; ИМТ – индекс массы тела; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

обструктивная болезнь легких средней, тяжелой и очень тяжелой степеней); пациенты с онкологическими заболеваниями; больные с нарушениями слуха, зрения; также были исключены больные с выраженными когнитивными нарушениями.

Для выявления и оценки степени выраженности депрессии использовалась шкала самооценки депрессии центра эпидемиологических исследований США (CES-D) [12,13]. В зависимости от результатов по шкале CES-D все пациенты были разделены на 3 группы: больные с выраженной депрессивной симптоматикой (сумма баллов >24), больные с РДС (19-24 балла) и пациенты без ДР (< 19 баллов). Для оценки качества жизни (КЖ) использовали Миннесотский опросник «Жизнь с сердечной недостаточностью» (MLHFG, Reator, 1977) [14,15]. Рассчитывали общий индекс и отдельные шкалы: физические возможности пациента (вопросы №№ 1-14), эмоциональный статус больных (вопросы №№ 17-21), социально-экономические факторы (нагрузка по остальным вопросам). ФК ХСН определяли с помощью теста 6-минутного ходьбы (6МХ). Обследование проводили при поступлении больного в стационар и через 3 недели лечения. Все больные получали стандартную терапию ХСН без применения антидепрессантов.

При статистической обработке материала использовали программное обеспечение StatSoft StatIstIca v.6.0; достоверность различий оценивалась при помощи χ^2 – критерия Фишера, U – критерия Манна-Уитни и T – критерия Уилкоксона.

Результаты и обсуждение

По результатам CES-D у 56,2% больных с ХСН пожилого и старческого возрастов в условиях стационара были выявлены ДР, причем выраженная депрессия наблюдалась у 32,4% от общего числа больных. У мужчин выраженная депрессия диагностирована у 26,9% от общего числа мужчин, РДС – у 23,7%. Среди женщин частота ДР оказалась существенно выше – у 66,8% пациенток: выраженная депрессия – у 42,6% женщин, РДС – у 24,2%.

В зависимости от ФК ХСН, выраженная депрессия наблюдалась у 17,6% больных с I ФК, у 29,1% с II ФК ($p < 0,05$) и у 45,4% пациен-

Таблица 2

Частота ДР по результатам CES-D у пациентов пожилого и старческого возрастов в зависимости от ФК ХСН

ФК ХСН	Группы больных		
	I Депрессия	II РДС	III Без депрессии
I ФК, n=17	3 (17,6%)	4 (23,5%)	10 (58,8%)
II ФК, n=55	16 (29,1%)	13 (23,6%)	26 (47,2%)
III ФК, n=33	15 (45,4%)	8 (24,2%)	10 (30,3%)
	p<0,05, p*<0,01, p**<0,01	p>0,05, p*>0,05, p**>0,05	p<0,05, p*<0,05, p**<0,05

Примечание: p – достоверность различий между I и II группами; p* – достоверность различий между II и III группами; p** – достоверность различий между I и III группами.

Таблица 3

Динамика показателей опросника CES-D на фоне лечения ХСН без применения антидепрессантов

	Пациенты без ДР, X±m	Пациенты с РДС, X±m	Пациенты с выраженной депрессией, X±m
До лечения	12,0±2,5	21,3±1,41,	28,4± 1,91
После лечения	13,3±2,1	18,6±1,51	25,79± 1,12
	p*<0,01, p**>0,05	p*<0,01, p**<0,05	p*<0,01, p**<0,05

Примечание: X±m, где X – среднее значение, m – стандартная ошибка средней; p* – достоверность различий между группами; p** – достоверность изменения показателей в динамике.

тов с III ФК ХСН (p<0,01). РДС выявлены у 23,5% пациентов с I ФК, у 23,6% с II ФК и у 24,2% больных с III ФК соответственно (p>0,05) (таблица 2).

Средние значения по шкале CES-D в группе пациентов с РДС составили 21,3±1,41, в группе с выраженной депрессией 28,4±1,91 баллов. На фоне проводимого лечения в обеих группах больных снизились показатели ДР: у пациентов с РДС средний балл по окончании лечения составил 18,6±1,51 (p<0,01), при выраженной депрессии – 25,79±1,12 (таблица 3).

В таблице 4 представлена зависимость между различными составляющими КЖ и наличием у пациентов ДР. У пациентов с выраженной депрессией выявлены наиболее высокие значения по результатам опросника КЖ – средний балл 50,9±4,9. У больных с РДС средний балл составил 42,35±4,6; наиболее низкие

показатели по результатам Миннесотского опросника КЖ были у пациентов без депрессии – средний балл 32,74±5,2. На фоне лечения ХСН отмечается улучшение КЖ у больных во всех группах, но у пациентов с выраженной депрессией сохраняются наиболее высокие значения – 46,6±6,0 баллов, у больных с РДС после лечения – 35,87±5,4, а у пациентов без депрессии – 29,1±2,9 (p<0,05). В группе пациентов с выраженной депрессией средний суммарный индекс факторов физических возможностей пациента до лечения – 28,7±3,6, после лечения – 23,3±4,5 (p<0,01), а сумма баллов эмоциональных факторов, влияющих на КЖ, составила 10,13±1,8 до лечения и 9,77±2,39 после лечения (p>0,05). Таким образом, у пациентов с выраженной депрессией на фоне терапии достоверно снизился суммарный индекс КЖ (p<0,01), причем улучшение КЖ имело место,

Таблица 4

Показатели КЖ у пациентов с ХСН с различной степенью выраженности депрессивных нарушений

	Суммарный индекс КЖ, X±m		Факторы физических возможностей пациента, X±m		факторы, X±m	
	до	после	до	после	до	после
Пациенты с выраженной депрессией, n=34 (I группа)	50,9±3,9	46,6± 2,0	28,7±3,6	23,3±1,5	10,1±1,8	9,7±2,3
		p*<0,05 p ₁ <0,01	p<0,01		p*>0,05	
Пациенты с РДС, n=25 (II группа)	42,3± 4,6	35,8± 3,4	23,0±2,1	20,3±1,5	8,1±2,1	6,1±2,5
		p*<0,05 p ₂ <0,01	p*<0,05		p*<0,05	
Пациенты без депрессии, n=46 (III группа)	32,7± 3,2	25,1± 2,9	18,9±2,5	14,3±2,64	6,37±3,2	3,67±2,1
		p*<0,01 p ₃ <0,01	p*<0,01		p*<0,01	

Примечание: в числителе указаны результаты до лечения, в знаменателе – после лечения; X±m, где X – среднее значение, m – стандартная ошибка средней; p* – достоверность динамики показателей по сравнению с исходным уровнем; p₁ – достоверность различий между показателями I и II группы; p₂ – достоверность различий между показателями II и III группы; p₃ – достоверность различий между показателями I и III группы.

Динамика теста 6МХ у пациентов с ХСН и различной степенью выраженности депрессии

ФК ХСН	Группа пациентов без депрессии, $X \pm m$ n=46		Группа пациентов с РДС, $X \pm m$ n=25		Группа пациентов с выраженной депрессией, $X \pm m$ n=34	
тест 6МХ (м)						
I ФК, n=17	$468 \pm 28,0$	$p^* < 0,01$	$450 \pm 20,8$	$p^* < 0,05$	$432 \pm 25,7$	$p^* < 0,05$
	$506 \pm 24,2$	$p_1 < 0,05$	$479 \pm 15,5$		$450 \pm 25,4$	
	$\Delta \% 8,1$		$\Delta \% 6,4$		$\Delta \% 4,1$	
II ФК, n=55	$367 \pm 29,0$	$p^* < 0,01$	$358 \pm 27,0$	$p^* > 0,05$	$345 \pm 20,2$	$p^* < 0,01$
	$398 \pm 30,2$	$p_2 < 0,01$	$377 \pm 33,3$		$372 \pm 20,2$	
	$\Delta \% 8,4$		$\Delta \% 5,4$		$\Delta \% 7,8$	
III ФК, n=33	$244 \pm 29,2$	$p^* < 0,01$	$224 \pm 33,1$	$p^* < 0,05$	$212 \pm 25,9$	$p^* < 0,05$
	$272 \pm 28,4$	$p_3 < 0,01$	$241 \pm 27,6$		$219 \pm 31,4$	
	$\Delta \% 11,4$		$\Delta \% 7,8$		$\Delta \% 3,4$	

Примечание: в числителе указаны результаты до лечения, в знаменателе – после лечения; $X \pm m$, где X – среднее значение, m – стандартная ошибка средней; $\Delta \%$ – процент прироста теста 6МХ в сравнении с исходным уровнем; p^* – достоверность динамики показателей по сравнению с исходным уровнем; p_1 – достоверность различий между показателями I и III группы; p_2 – достоверность различий между показателями II и III группы; p_3 – достоверность различий между показателями I и III группы.

главным образом, за счет физического состояния пациента ($p < 0,01$). Достоверные изменения эмоциональных факторов КЖ отсутствовали. В группе пациентов с РДС достоверно снизился суммарный индекс факторов физических возможностей пациента: до лечения – $23,0 \pm 1,01$, в динамике – $20,3 \pm 1,05$ ($p < 0,05$). На фоне лечения также снизилась сумма эмоциональных факторов, влияющих на КЖ у пациентов с РДС с $8,1 \pm 2,1$ до $6,1 \pm 1,5$ ($p < 0,05$). В группе пациентов без ДР на фоне лечения достоверно улучшилось КЖ ($p < 0,01$), причем изменились как физические факторы, влияющие на КЖ ($p < 0,01$), так и эмоциональные причины снижения КЖ ($p < 0,01$) (таблица 4).

В таблице 5 представлены результаты теста 6МХ у пациентов с различной степенью выраженности депрессивной симптоматики и различными ФК ХСН до лечения и в динамике. Наиболее высокие средние значения теста 6МХ наблюдались в группе пациентов без депрес-

сивной симптоматики, наиболее низкие у больных с выраженными депрессивными симптомами ($p < 0,05$). После 3 недель лечения, во всех трех группах отмечалась положительная динамика, наиболее выраженная в группе пациентов без депрессии ($p < 0,05$). У пациентов с депрессией, положительная динамика была выражена в меньшей степени, чем среди пациентов с РДС ($p < 0,05$). Процент прироста теста 6МХ у пациентов с выраженной депрессивной симптоматикой в зависимости от ФК ХСН составил: I ФК – 4,1%, II ФК – 3,8%, III ФК – 3,4%. В группе пациентов с РДС – 6,4%, 5,4%, 7,8% соответственно. У больных без ДР процент прироста теста 6МХ был: I ФК – 8,1%, II ФК – 8,4%, III ФК – 11,4% (рисунок 1).

Таким образом, частота ДР у пожилых пациентов с ХСН в условиях стационара составила 56,2%, причем выраженная депрессия имела место у 32,4% больных. Явная депрессивная симптоматика чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин ($p < 0,05$). Частота депрессии увеличивается с повышением ФК ХСН, причем растет количество пациентов с выраженной депрессивной симптоматикой ($p < 0,05$), при этом удельный вес пациентов с РДС при повышении ФК ХСН достоверно не меняется ($p > 0,05$). В динамике через 3 недели лечения у пациентов с РДС наблюдалась положительная динамика до нормализации результатов по результатам CES-D ($p < 0,01$), а в группе пациентов с выраженной депрессией сохранялись высокие показатели по шкале CES-D ($p < 0,01$). В результате стандартной терапии ХСН у всех пациентов наблюдалось

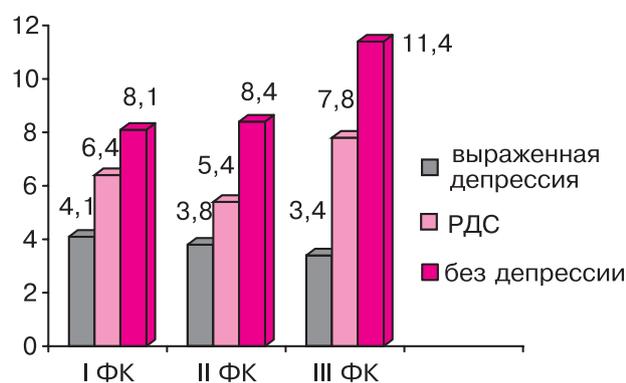


Рис. 1 Прирост теста 6МХ у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от степени выраженности депрессии и ФК ХСН, %.

улучшение параметров КЖ ($p < 0,5$). Однако степень и характер изменений КЖ в существенной мере определяются клиникой депрессии. У пациентов с РДС исчезновение депрессивных тенденций сочетается с улучшением как физических, так и эмоциональных параметров КЖ, тогда, как у пациентов с заметной депрессивной симптоматикой, во-первых, не происходит полного исчезновения депрессивных тенденций, а имеет место только их сглаживание; во-вторых, достоверные сдвиги в эмоциональной составляющей КЖ отсутствуют ($p > 0,05$). Наиболее явная положительная динамика теста бМХ наблюдалась в группе пациентов без ДР; у больных с выраженной депрессией, положительная динамика была

менее заметной, чем в группе пациентов с РДС.

Таким образом, более 30% пациентов пожилого и старческого возрастов с ХСН страдают депрессией, а в целом больше половины пожилых пациентов с ХСН имеют различные ДР. Частота ДР зависит от тяжести ХСН. В процессе стационарного лечения у пациентов пожилого и старческого возрастов с ХСН и депрессией улучшались только физические параметры КЖ, а эмоциональные факторы существенно не изменялись. В группе пожилых пациентов с депрессией наблюдалась наименее выраженная динамика теста бМХ в сравнении с группой пациентов без депрессии и больных с РДС.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности. РМЖ 1999; 7(2): 51-5.
2. Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Школьник Е.Л. Депрессии при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза. Серд недостат 2004; 5(3): 140-6.
3. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике. Москва «МИА» 2002; 155 с.
4. Демурин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н.Яхно. Москва 2002.
5. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Деев А.Д. Депрессивные расстройства в общей медицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога. Кардиология 2005; 8: 37-43.
6. Погосова Г.В. Депрессия – новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти Кардиология 2002; 4: 86-91.
7. Погосова Г.В. Психоземональные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: вопросы лечения. Кардиоваск тер профил 2006; 5: 94-9.
8. Погосова Г.В. Психоземональные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: масштаб проблемы, вопросы диагностики. Кардиоваск тер профил 2005; 6: 82-8.
9. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. Москва 2003.
10. Koenig HG. Depression In hospitalized older patients with congestive heart failure. Gen Hosp Psychiatry 1998; 20: 29-43.
11. Vinson JM, Rish MW, Sperry JC, et al. Early readmission of elderly patients with congestive heart failure. J Am Geriatr Soc 1990; 38: 1290-5.
12. Radloff LS. The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. Appl Psychol Meas 1977; 1: 385-401.
13. Андрущенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общей медицинской практике. Ж неврол психиатр 2002; 5: 11-7.
14. Rector Tb, Cohn J. Assessment of patients outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: Reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Am Heart J 1992; 124(4): 1017-24.
15. Орлов В.А., Гиляревский С.Р. Проблемы изучения качества жизни в современной медицине: обзорная информация. Москва 1992.

Поступила 30/11-2006
Принята к печати 20/12-2006

Семейный дефект аполипопротеина В-100: молекулярная основа заболевания и клинико-биохимические особенности пациентов

П.П. Малышев, А.Н. Мешков, Л.А. Котова, В.В. Кухарчук

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК Росздрава. Москва, Россия

Familial defect of apolipoprotein B-100: molecular disease basis and clinico-biochemical characteristics of the patients

P.P. Malyshev, A.N. Meshkov, L.A. Kotova, V.V. Kukharchuk

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Russian Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Определить характер и частоту мутаций гена аполипопротеина (апо) В-100 у пациентов с клиническим диагнозом гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (СГ) и охарактеризовать фенотипические проявления у носителей мутации.

Материал и методы. Скрининг на мутации в 26-м экзоне гена апо В-100 был проведен среди 111 пациентов с клиническим диагнозом гетерозиготной СГ. При анализе дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) использовали аллельспецифическую полимеразную цепную реакцию, рестрикционный анализ, анализ полиморфизма конформации одноцепочечного фрагмента ДНК (SSCP) и секвенирование участков ДНК с аномальной электрофоретической подвижностью.

Результаты. Среди больных с клиническими проявлениями гетерозиготной СГ у 4,5% была обнаружена мутация гена апо В-100. Мутация R3500Q была единственным видом нарушения в структуре гена апо В-100 у обследованных пациентов. Больные с дефектом апо В-100 по сравнению с носителями мутации рецептора липопротеина низкой плотности (ЛНП-рецептора) характеризовались менее выраженной ГХС.

Заключение. Мутация R3500Q гена апо В-100 наряду с мутациями ЛНП-рецептора является одной из причин высокого уровня ХС у российских пациентов, в то время как другие мутации 26-го экзона гена этого белка, по-видимому, очень редки.

Ключевые слова: семейный дефект апо В-100, гиперхолестеринемия, ксантомы.

Aim. To identify character and prevalence of apolipoprotein (apo) B-100 gene mutation in patients with clinical diagnosis of heterozygote familial hypercholesterolemia (FH); to describe its phenotypical features in mutation carriers.

Material and methods. In 111 patients with clinical diagnosis of heterozygote FH, screening for exon 26 apo B-100 gene mutations was performed. For DNA analysis, allele-specific PCR, restriction analysis, analysis of DNA single-strand conformation polymorphism (SSCP), and sequestering of DNA fragments with anomaly electrophoretic activity were used.

Results. In patients with clinics of heterozygote FH, 4,5% had apo B-100 gene mutation. R3500Q mutation was the only apo B-100 gene structure anomaly observed in these individuals. Compared to patients with low-density lipoprotein (LDL) receptor mutation, subjects with apo B-100 defect had less manifested HCH.

Conclusion. R3500Q mutation of apo B-100 gene, together with LDL receptor mutations, partially explain high CH levels in Russian patients. Other mutations of this protein's exon 26 could be very rare.

Key words: Familial apo B-100 defect, hypercholesterolemia, xanthomas.

Введение

Когда в середине 70-х годов прошлого века стало известно, что повышенная концентрация липопротеинов низкой плотности (ЛНП) плазмы при семейной гиперхолестеринемии (СГ) вызывается наследственным дефектом рецептора ЛНП (ЛНП-Р), появилась гипотеза, что причиной гиперхолестеринемии (ГХС) может быть и зеркально противоположная ситуация – генетический дефект лиганда при нормальном рецепторе. В 1986г появилось сообщение о группе пациентов, у которых был нарушен катаболизм собственных ЛНП, тогда как катаболизм ЛНП от здоровых доноров не был изменен [1]. Затем было показано, что ЛНП этих пациентов связывались с ЛНП-Р *in vitro* только на 30%, а у некоторых родственников 1 степени родства диагностировали ГХС вследствие дефектных ЛНП, что соответствовало доминантной мутации, предположительно в гене аполипопротеина (апо) В-100. Это нарушение предложили называть “familial defective apolipoprotein В-100” [2]. Поиск причинной мутации в гене апо В в области, кодирующей рецептор-связывающий домен белка, выявил однонуклеотидную замену в кодоне 3500, в результате чего одна аминокислота (аргинин) замещалась на другую (глутамин) [3].

Принято считать, что распространенность семейного дефекта (СД) апо В в популяции составляет приблизительно 1 на 500-700 человек [4,5]. Результаты популяционных исследований, а также данные изучения групп высокого риска в Европе показали значительную вариабельность распространенности этого СД в разных популяциях – от 1:71 [6] до 1:1250 [7]. К настоящему времени идентифицировано несколько мутаций в гене апо В-100, которые ведут к укорочению белка или аминокислотным заменам в составе белка, что приводит к развитию ГХС: R3480W, R3500Q, R3500W и R3531C [3,8-10]. Мутация R3500Q является наиболее частым СД и изучена лучше прочих [6].

В 1998г был опубликован первый случай выявления СД апо В в России [11]. Исключая данные авторов, с тех пор не сообщалось о других пациентах с этим заболеванием. Таким образом, СД апо В является по существу не изученной в России патологией. Не известны ни распространенность этого нарушения, ни характер и частота возможных мутаций, лежащих в основе его возникновения, ни особенности течения заболевания у российских пациентов.

Материал и методы

Пациенты. Скрининг на СД апо В был проведен среди группы пациентов с клиническими признаками гетерозиготной формы СГ (критерии MED-PED – Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths) [12], наблюдающихся в Институте клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, у кого были доступны образцы крови для анализа ДНК. В исследование включали пробандов, не связанных между собой родством; при выявлении мутации апо В-100 обследовали всех доступных родственников пациентов.

Определение липидного профиля (ЛП). Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) определяли стандартными ферментативными методами. Содержание ХС ЛНП рассчитывали по формуле Friedewald W 1972.

Анализ дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). При анализе 26-го экзона гена апо В-100 методика выделения ДНК, условия проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием соответствующих праймеров и анализа полиморфизма подвижности конформаций одноцепочечной ДНК (SSCP), а также секвенирования аномальных фрагментов ДНК были теми же самыми, как описано ранее [13]. Детекцию мутации апо В3500 осуществляли методом аллельспецифической ПЦР. Метод основан на создании в ходе ПЦР дополнительного фрагмента длиной 144 пар нуклеотидов (п.н.) с помощью дополнительного праймера, комплементарного мутантному аллелю. В норме амплифицируется лишь один фрагмент длиной 320 п.н., который служит внутренним контролем эффективности ПЦР. Мутацию апо В3531 определяли методом анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов. Метод основан на создании в ходе ПЦР естественного сайта рестрикции Mph1103I в мутантном, но не в нормальном аллеле. Последующая обработка рестриктазой ПЦР-продукта длиной 320 п.н. в случае данной мутации приводит к образованию двух фрагментов длиной 102 и 218 п.н. В отличие от мутантного аллеля нормальный не чувствителен к рестриктазе. Продукты рестрикции анализировали электрофорезом в 3%-ном агарозном геле, содержащем 1 мкг/мл бромистого этидия. Размер фрагментов определяли с помощью стандартов 50 bp-Ladder (“Life Technologies”, Великобритания).

Результаты

Характеристика обследованной группы пациентов представлена в таблице 1.

Генетическое тестирование

Поскольку все известные мутации, вызывающие СД апо В, затрагивают рецептор-связывающий домен апо В-100, для выявления возможных мутаций исследовали 26-й экзон этого гена. Такой подход заключался в следующем: при использовании одного и того же набора праймеров мутацию R3500Q исключали методом аллельспецифической ПЦР, мутацию R3531C – методом рестрикционного анализа; ДНК всех обследуемых пациентов подвергали SSCP с последующим секвенированием аномальных образцов.

Клинико-биохимические характеристики пробандов (n=111) с клиническим диагнозом СГ, тестированных на мутации апо В

Клинически «несомненный»/«вероятный» диагноз СГ согласно критериям MED-PED	103/8
Пол (м/ж)	44/67
Возраст, годы	44 (диапазон 5–73)
Ксантомы сухожилий, %	86
Ксантелазмы, %	35
Дуга роговицы, %	42
ИБС, %	68
ОХС, ммоль/л	11,5 (2,5) (диапазон 7,1–20,7)
ТГ, ммоль/л	1,8 (0,8) (диапазон 0,3–4,5)

Примечание: данные ЛП представлены как средние и (стандартное отклонение).

Аллельспецифическая ПЦР для детекции мутации R3500Q. При электрофорезе продуктов аллельспецифической ПЦР у 5 больных была обнаружена аномальная миграция ДНК.

Рестрикционный анализ. Этим методом с использованием рестриктазы Mph1103I не было выявлено ни одного носителя мутации R3531C.

SSCP-анализ. Смещение полос при электрофорезе ПЦР-продукта 26-го экзона гена апо В-100 в полиакриламидном геле наблюдалось у всех 5 пациентов, которые уже были идентифицированы методом аллельспецифической ПЦР. В то же время другие аномальные образцы в исследуемой коллекции при SSCP отсутствовали.

Секвенирование аномальных фрагментов ДНК. Для уточнения природы генного дефекта, точнее, подтверждения мутации R3500Q, нуклеотидную последовательность продуктов ПЦР-образцов, показавших аномальную миграцию при SSCP, секвенировали. В норме в положении 10708 гена апо В имеется только нуклеотид G, тогда как все 5 пациентов оказались гетерозиготными по указанному положению, где одновременно присутствовали нуклеотиды G и A.

Фенотипическая характеристика пациентов с гетерозиготной формой СД апо В

Первоначально при генетическом скрининге были идентифицированы 5 пациентов (все женского пола) с СД апо В, в последующем при анализе ДНК родственников этих больных выявлено еще 3 носителя мутации. В целом, в двух семьях идентифицировано 3 и 2 носителя, в остальных – по одному. 7 пациентов из 4 семей были русской национальности, в одном случае национальность пробанда не выяснена. Установлено, что в 3 семьях больные родители были родом из Центральной России, в одной семье мать пробанда, предположительно носитель мутации, была по национальности литовкой. Еще в одной семье данные о происхождении родителей отсутствовали. 6 из 8 пациентов в разное время были госпитализированы в клинику.

В таблице 2 отражены клиническая характеристика и ЛП этих пациентов. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) при первом обращении в клинику была выявлена у 4 больных (все женщины); у 2 из них в возрасте 46 и 48 лет была выполнена коронароангиография, на которой в обоих случаях было обнаружено гемодинамически значимое поражение (стенозы >75% по

Таблица 2

Клинико-лабораторные характеристики гетерозиготных пациентов с СД апо В

№ семьи	Степень родства с пробандом	Возраст/пол	ИМТ (кг/м ²)	ОХС	ТГ	ХС ЛВП	Начало ИБС, годы	Ксантомы сухожилий	Ксантелазмы
1	пробанд	21/ж	-	8,31	1,07	1,6	-	-	-
	отец	41/м	27,4	8,05	0,76	1,19	-	-	-
	бабушка	75/ж	25,6	7,7	2,07	-	59	?	-
2	пробанд	46/ж	22,6	9,49	0,99	-	29	+	-
	дочь	37/ж	23,4	8	-	-	-	?	-
3	пробанд	50/ж	27,9	8,84	1,52	-	-	+	-
4	пробанд	48/ж	19,2	7,1	1,28	0,98	48	+	-
5	пробанд	65/ж	22,2	10,4	-	-	65	+	-

Примечание: представленные данные получены при первоначальном обследовании пациентов в клинике; ИМТ – индекс массы тела; липиды даны в ммоль/л.

диаметру сосуда) коронарного русла. У одной из этих пациенток отмечали раннее появление стенокардии напряжения (в возрасте 29 лет), у другой коронарный атеросклероз сочетался с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением сонных артерий (стенозы >70% по диаметру сосуда). Известно, что третья пациентка, страдавшая ИБС, впоследствии умерла в возрасте 78 лет от острого инфаркта миокарда (ИМ). Ксантомы сухожилий, преимущественно ахилловых, были обнаружены у 4 из 5 больных, в т.ч. у 3 – ИБС; ксантелазм не было ни у кого.

Обсуждение

СД апо В – генетическое заболевание, которое в большинстве случаев связано с заменой аргинина глутамином в кодоне 3500 (R3500Q) [3,14]. Другие миссенс-мутации, вызывающие это заболевание, такие как R3480W, R3500W и R3531C, встречаются значительно реже. Мутация R3500Q идентифицирована во многих популяциях по всему миру [15]. Полученные в последние годы данные указывают на распространение мутации R3500Q также и в популяциях стран Восточной Европы, в т.ч. у лиц славянского происхождения [16].

Первый случай мутации R3500Q в России был описан в 1998г [11]. В этой работе мутация апо В была обнаружена при анализе 27 образцов ДНК пациентов с ИБС и ГХС. У носителя мутации, мужчины 42 лет, наблюдались повышенный уровень ХС сыворотки (9,6 ммоль/л) и документированная ИБС. Усилия других отечественных исследователей в этом отношении не увенчались успехом: никаких мутаций в гене апо В-100 не было обнаружено в других работах [17-19], несмотря на то, что эти исследования проводились в разных группах больных, как с ИБС, так и с клиническим фенотипом СГХС. Таким образом, к настоящему времени мутация R3500Q в России обнаружена в 6 семьях, включая данные авторов от 5 семей.

Клинически разграничить СГ от СД апо В невозможно, поскольку оба заболевания имеют большое сходство. В большинстве липидных клиник 2-5% пациентов с клиническим диагнозом СГ на самом деле имеют СД апо В [4]; например, в Нидерландах СД апо В был выявлен у 1,85% из 970 пациентов с клиническим диагнозом СГ [20], в Великобритании – у 3% в группе из 562 больных с СГ [21]. В настоящей работе у

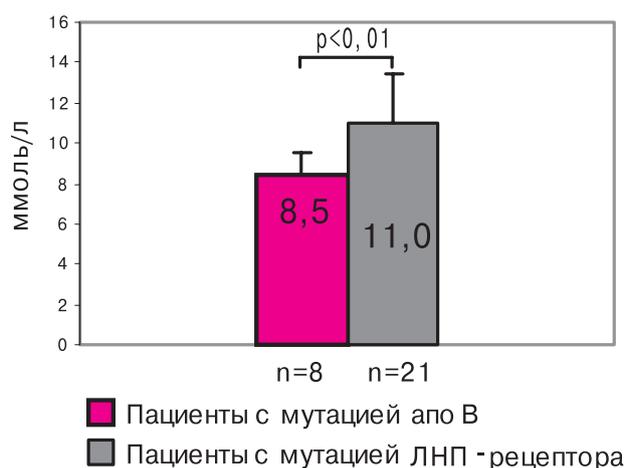


Рис. 1 Уровень ОХС сыворотки у гетерозигот с мутацией апо В-100 (R3500Q) и мутациями ЛНП-Р, выявленными в исследовании.

93% из 111 обследованных пробандов диагноз гетерозиготной СГ соответствовал «несомненному» согласно критериям MED-PED, и в этой группе было выявлено 5 случаев СД апо В. Среди последних «вероятный» диагноз заболевания отмечен только у 1 из 5 больных, причем это была самая молодая пациентка данной группы и без ксантом сухожилий. Во всех случаях причиной заболевания была мутация R3500Q. Таким образом, в популяции больных с клиническим диагнозом СГ мутация R3500Q объясняла 4,5% случаев заболевания, что, в общем, согласуется с зарубежными оценками.

Низкий процент выявления СД апо В среди пациентов с клиническими признаками СГ при приблизительно одинаковой распространенности обоих заболеваний в общей популяции объясняется определенными фенотипическими различиями, которые были обнаружены при анализе данных большего числа пациентов. В ряде зарубежных исследований были продемонстрированы некоторые количественные фенотипические отличия этих заболеваний, касающиеся, прежде всего, липидных показателей. В частности, было показано, что у гетерозигот с СД апо В средний уровень ХС ЛНП существенно ниже, чем у гетерозигот с СГ [22]. ГХС умеренной степени и даже нормальный уровень ХС плазмы у больных с СД апо В зафиксированы несколькими авторами [22]. В настоящей работе у больных с СД апо В средний уровень ОХС также был достоверно ниже по сравнению с пациентами с ДНК-верифицированным диагнозом СГ (рисунок 1). При даже небольшом числе наблюдений (n=8), по-

лученные данные указывают на то, что ГХС более выражена при дефекте рецептора, чем при дефекте лиганда.

Распространенность СД апо В сильно зависит от обследуемого контингента пациентов. Помимо ГХС, другой категорией повышенного риска является популяция больных ИБС. Показано, что частота СД апо В у больных, перенесших ИМ, вдвое выше, чем у лиц без этого заболевания [23]. ИБС при СД апо В наблюдается у 40% пациентов мужского и у 20% женского пола в возрасте < 50 лет. Хотя эта ситуация похожа на ту, которая наблюдается при СГ, однако имеются некоторые различия. У пациентов мужского пола > 40 лет ИБС развивается чаще при СГ, чем при СД апо В. Обратная ситуация наблюдается у больных женщин: в возрасте > 50 лет ИБС чаще возникает при мутации апо В, чем при мутации ЛНП-Р [24]. В настоящей работе у всех 4 больных ИБС также отмечалось раннее развитие заболевания (в возрасте 29-65 лет). В одном случае коронарный атеросклероз сочетался со значимым каротидным атеросклерозом. Вследствие малого числа наблюдений нельзя провести прямое сравнение частоты развития ИБС между СД апо В и СГ.

Большинство пациентов с СД апо В в исследовании были русской национальности. Недостаточное количество случаев этого заболевания не позволяет сделать выводы о географическом распределении мутации R3500Q, однако известно, что большая часть пациентов была родом из Центральной России.

По данным SSCP-анализа возможно исключить мутацию R3500W гена апо В-100 как одну из причин ГХС у пациентов. В исследованиях, проведенных за рубежом, эту мутацию находили как в азиатских, так и в европейских популяциях. По-видимому, мутация R3500W является редкой в западных популяциях; так, в исследовании [25] она была идентифицирована лишь у 2 из 907 пациентов с гиперлипидемией.

В ряде работ мутация R3531C ассоциировалась с развитием ГХС, но менее выражен-

ной, чем при мутации R3500Q. Частота этого дефекта в избирательных популяциях пациентов, обследованных при липидных клиниках, составляет 1:206-987 [26]. В этом исследовании методами рестрикционного анализа и SSCP не было выявлено ни одного пациента с мутацией R3531C. Этот результат не явился неожиданным, поскольку исследуемая группа пациентов соответствовала самым строгим критериям клинического диагноза СГ, т.е. состояла из больных с выраженным, а не с умеренным повышением ХС.

Таким образом, в настоящем исследовании мутации R3531C и R3500W не являлись причиной ГХС ни у одного из 111 пробандов со средним уровнем ОХС 11,5 ммоль/л – 95% доверительный интервал: 11,05-12,0.

Следует отметить, что в работе была амплифицирована и подвергнута скринингу на возможные мутации область гена апо В-100 длиной 320 п.н. Этот фрагмент покрывает и предполагаемое местоположение мутации Н3543У, которая, как показали исследования последних лет в Германии, может быть наиболее частой мутацией апо В. Ее частота в популяции оценивается гораздо выше, чем мутации R3500Q (0,47% vs 0,12% соответственно) [27]. Однако для выяснения физиологической и функциональной роли мутации Н3543У необходимы дальнейшие исследования. В работе по данным SSCP не было выявлено ни одного случая этой мутации.

В заключение, по данным выполненного исследования у 4,5% больных с клинической картиной гетерозиготной СГХС была обнаружена мутация R3500Q гена апо В-100. Носители этого дефекта характеризовались менее выраженной ГХС по сравнению с носителями мутации ЛНП-Р. Таким образом, мутация R3500Q в гене апо В-100, наряду с мутациями гена ЛНП-Р, является одной из причин высокой ГХС у российских пациентов, в то время как другие мутации 26-го экзона гена этого белка, по-видимому, очень редки.

Литература

1. Vega GL, Grundy SM. In vivo evidence for reduction binding of low density lipoprotein to receptors as a cause of primary moderate hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1986; 78: 1410-8.
2. Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 6919-23.
3. Soria LF, Ludwig EH, Clarke HRG, et al. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 587-91.
4. Myant NB. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1993; 104: 1-18.
5. Rauh G, Keller C, Schuster H, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: a common cause of primary hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1992; 70: 77-84.
6. Fisher E, Scharnagl H, Hoffmann MM, et al. Mutations in the apolipoprotein (apo) B-100 receptor binding region: detection of apo B-100 (Arg3500GTrp) associated with two new haplotypes and evidence that apo B-100 (Glu3405Gln) diminishes receptor-mediated uptake of LDL. *Clin Chem* 1999; 45: 1026-38.
7. Hansen PS. Familial defective apolipoprotein B-100. *Dan Med Bull* 1998; 45: 370-82.
8. Gaffney D, Reid JM, Cameron IM, et al. Independent mutations at codon 3500 of the apolipoprotein B gene are associated with hyperlipidaemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1025-9.
9. Pullinger CR, Hennessy LK, Chatterton JE, et al. Familial ligand-defective apolipoprotein B: identification of a new mutation that decreases LDL receptor binding affinity. *J Clin Invest* 1995; 95: 1225-34.
10. Boren J, Ekstrom U, Agren B, et al. The molecular mechanism for the genetic disorder familial defective apolipoprotein B100. *J Biol Chem* 2001; 276: 9214-8.
11. Pogoda T, Metelskaya V, Perova N, et al. Detection of apoB-3500 mutation in a Russian family with coronary heart disease. *Hum Hered* 1998; 48: 291-2.
12. WHO-Human Genetics, DoNDP, Familial Hypercholesterolaemia – Report of a second WHO Consultation, ed. WHO. 1999, Geneva
13. Мешков А.Н., Стамбольский Д.В., Крапивнер С.Р. и др. Мутации гена рецептора липопротеинов низкой плотности у пациентов с клиническим диагнозом семейной гиперхолестеринемии. *Кардиология* 2004; 9: 58-61.
14. Boren J, Lee I, Zhu W, et al. Identification of the low-density lipoprotein receptor-binding site in apolipoprotein B100 and modulation of its binding activity by the carboxyl terminus in familial defective apo B-100. *J Clin Invest* 1998; 101: 1084-93.
15. Miserez AR, Muller PY. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation emerged in the Mesolithic ancestors of Celtic peoples? *Atherosclerosis* 2000; 148: 433-6.
16. Kalina A, Csaszar A, Czeizel A, et al. Frequency of the R3500Q mutation of the apolipoprotein B-100 gene in a sample screened clinically for familial hypercholesterolemia in Hungary. *Atherosclerosis* 2001; 154: 247-51.
17. Schwartz EI, Shevtsov SP, Kuchinski AP, et al. Approach to identification of point mutation in apolipoprotein B-100 gene by means of PCR-mediated site-directed mutagenesis. *Nucleic Acids Res* 1991; 19: 3752.
18. Шевцов С.П. Отсутствие ДНК-полиморфизмов на участке гена АРОВ, кодирующем предполагаемый домен связывания белка АРов-100 с рецептором липопротеидов низкой плотности. *Генетика* 1996; 2: 295-7.
19. Zakharova FM, Damgaard D, Mandelshtam MY, et al. Familial hypercholesterolemia in St.-Petersburg: the known and novel mutations found in the low density lipoprotein receptor gene in Russia. *BMC Med Genet* 2005; 6: 6.
20. Defesche JC, Pricker LK, Hayden RM, et al. Familial defective apolipoprotein B-100 is clinically indistinguishable from familial hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2349-56.
21. Talmud P, Tamplin JO, Heath K, et al. Rapid testing for three mutations causing familial defective apolipoprotein B100 in 562 patients with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1996; 125: 135-7.
22. Miserez AR, Keller N. Differences in the phenotypic characteristics of subjects with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1719-29.
23. Brousseau T, Arveiler D, Cambou JP, et al. Familial defective apolipoprotein B-100 and myocardial infarction. The ECTIM study. *Atherosclerosis* 1995; 116: 267-71.
24. Tybjaerg-Hansen A, Humphries SE. Familial defective apolipoprotein B-100: a single mutation that causes hypercholesterolemia and premature coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1992; 96: 91-107.
25. Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Meinertz H, et al. Association of mutations in the apolipoprotein B gene with hypercholesterolemia and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1998; 338: 1548-77.
26. Vrablik M, Ceska R, Horinek A. Major apolipoprotein B-100 mutations in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Physiol Res* 2001; 50: 337-43.
27. Soufi M, Sattler AM, Maerz W, et al. A new but frequent mutation of apoB-100 - apoB His3543Tyr. *Atherosclerosis* 2004; 174: 11-6.

Поступила 24/04-2007

Первичная и вторичная профилактика цереброваскулярной недостаточности при использовании симвастатина

Э.А. Мельник, Г.А. Власова, А.Ю. Савченко

Государственная медицинская академия на базе Областной клинической больницы. Омск, Россия

Simvastatin in primary and secondary prevention of cerebrovascular insufficiency

E.A. Melnik, G.A. Vlasova, A.Yu. Savchenko

Omsk State Medical Academy, Regional Clinical Hospital. Omsk, Russia

Цель. Изучить влияние симвастатина на липидный обмен и когнитивные функции больных с различными формами ишемического нарушения мозгового кровообращения.

Материал и методы. Обследованы 210 пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и различными видами дислипидемии, они разделены на три группы. Больные группы А (n=108) с первичным ишемическим инсультом в каротидном бассейне и группы В (n=68) с I-II стадиями дисциркуляторной энцефалопатии (ДЦЭ) непрерывно получали симвастатин в течение 24 месяцев. Больным группы С (n=34) I-II стадиями ДЦЭ терапия симвастатином не проводилась. Исследовали липидный спектр (ЛС), проводили ультразвуковую доплерографию экстракраниальных артерий, реоэнцефалографию, нейровизуализацию, нейропсихологический анализ. Изучали параметры ЛС исходно и на протяжении 6, 12, 24 месяцев наблюдения, церебральной гемодинамики и когнитивного статуса – исходно и через 24 месяца.

Результаты. Анализ результатов 2-летнего наблюдения и лечения больных с цереброваскулярной недостаточностью симвастатином в дозе 10-20 мг/сут. имел положительную оценку. Получено статистически значимое снижение концентрации общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов; уменьшение индекса атерогенности и повышение холестерина липопротеидов высокой плотности. Обнаружены плеотропные эффекты симвастатина. Отмечено улучшение речевых функций больных ($p < 0,05$).

Заключение. Симвастатин обладает выраженным и стойким гиполипидемическим эффектом, улучшает функции когнитивной сферы. Препарат показал эффективность и хорошую переносимость.

Ключевые слова: цереброваскулярная недостаточность, дислипидемия, симвастатин, плеотропные эффекты, когнитивные нарушения.

Aim. To study simvastatin effects on lipid profile and cognitive function in patients with various cerebral ischemia variants.

Material and methods. In total, 210 patients with cerebrovascular disease and dyslipidemia (DLP) were divided into three groups. Group A (n=108; primary carotid ischemic stroke) and Group B (n=68; Stage I-II dyscirculatory encephalopathy, DCE), took simvastatin for 24 months. Group C (n=34; Stage I-II DCE) did not take simvastatin. Lipid profile (LP) assessment, extracranial Doppler ultrasound, rheoencephalography, neurovisualization, neuro-psychological and statistical analyses were performed. LP was measured at baseline, 6, 12, 24 months later; cerebral hemodynamics and cognitive status parameters – at baseline and 24 months later.

Results. Two-year follow-up and simvastatin treatment (10-20 mg/d) of cerebrovascular insufficiency patients demonstrated positive results. There was a statistically significant decrease in total cholesterol (CH), low-density lipoprotein CH, and triglycerides levels, as well as in atherogenic index, combined with increase in high-density lipoprotein CH concentration. Simvastatin demonstrated pleiotropic effects. Speech function improvement was also observed ($p < 0,05$).

Conclusion. Simvastatin had stable lipid-lowering and cognitive status-improving effects. The medication was highly effective and well-tolerated.

Key words: Cerebrovascular insufficiency, dyslipidemia, simvastatin, pleiotropic effects, cognitive disturbances.

Введение

В большинстве развитых стран заболевания сосудов остаются одной из основных причин смертности населения, несмотря на прогресс диагностики и лечения. В последние годы наблюдается рост распространения сосудистой патологии за счет увеличения частоты острой цереброваскулярной недостаточности (ЦВН) [6,7]. Нарушения в когнитивной сфере – актуальная проблема современной ангионеврологии, вследствие широкой распространенности, влияющая на качество и продолжительность жизни, экономической и социальной значимости. Диффузные и очаговые сосудистые поражения головного мозга могут приводить к быстрому прогрессированию когнитивных расстройств [19].

Нарушения липидного обмена – важный фактор риска (ФР) не только развития, но и вероятностного прогрессирования любого хронического сосудистого заболевания. Своевременная и правильная диагностика, интерпретация измененного липидного профиля – необходимые условия не только для организации рациональной профилактики, но и лечения основных сердечно-сосудистых заболеваний [1,3,14].

С целью первичной и вторичной профилактики ишемического нарушения мозгового кровообращения (НМК) применяются статины [15-18,20]. Нормализация липидного обмена приводит к уменьшению риска развития инсульта путем замедления прогрессирования атеросклероза в экстракраниальных отделах сонных артерий (СА), уменьшению коронарных событий – кардиогенных эмболий. Статины корригируют эндотелиальную дисфункцию двояко. Их опосредованное влияние связано с нормализацией липидного обмена, что приводит к гиполипидемическому эффекту. Непосредственное воздействие статинов на эндотелий может проявляться плеотропным эффектом, не связанным со снижением уровня липидов. Среди плеотропных эффектов статинов выделяют стабилизирующее воздействие на нестабильные атеросклеротические бляшки (АСБ), снижение тромбогенности и усиление фибринолиза, восстановление барьерной функции эндотелия, вазомоторный ответ периферических артерий и др. [2].

Результаты Scandinavian Simvastatin Survival Study [4] показали, что на фоне более

чем 5-летнего приема симвастатина в дозе 20-40 мг/сут. замедление прогрессирования атеросклероза магистральных артерий головы (МАГ) сопровождалось снижением риска нефатального инфаркта миокарда (ИМ), достоверным уменьшением риска появления шума на СА. Лечение симвастатином оказало «системное» действие путем комплексного улучшения липидного спектра (ЛС) крови: снижение содержания холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов (ХС ЛНП и ТГ), повышения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), стабилизации АСБ [20]. Назначение известного эквивалента симвастатина, генерика Вазилипа (КРКА, Словения) в виду его низкой стоимости может служить дополнительной мотивацией в коррекции нарушений ЛС.

Целью исследования явилось изучение влияния Вазилипа на показатели липидного обмена и когнитивных функций у больных с различными формами ЦВН.

Материал и методы

Работа выполнена на базе неврологического отделения восстановительного лечения областной клинической больницы г. Омска. В качестве клинической модели были взяты 210 пациентов, в возрасте 46-65 лет, с острыми и хроническими формами ЦВН. Больные группы А первичным ишемическим инсультом (ИИ) в различных сегментах каротидных бассейнов (n=108) и группы В с I-II стадиями дисциркуляторной энцефалопатии (ДЦЭ) (n=68), в комплексном лечении непрерывно принимали препарат Вазилип на протяжении 24 недель. Пациенты группы С с I-II стадиями ДЦЭ (n=34) получали только текущую антигипертензивную и дезагрегантную терапию, традиционное лечение вазоактивными и нейропротективными препаратами – курсами.

Дизайн исследования: нерандомизированное, когортное, проспективное, сравнительное.

Критерии включения: острые (спустя 3 месяца) и хронические формы НМК в сочетании с изолированной гиперлипидемией (ГЛП) – (ИГЛ) или комбинированной ГЛП (КГЛ); согласие пациента участвовать в исследовании.

Критерии исключения: сосудистая деменция; острые или хронические заболевания печени и почек; ишемическая болезнь сердца (ИБС) с высоким функциональным классом стенокардии, мерцательной аритмией, перенесенный ИМ в сроки до года; нестабильный и (или) инсулинозависимый сахарный диабет (СД); злоупотребление алкоголем; низкая комплаентность пациента (пропуски – приема исследуемого препарата, контрольных визитов); несогласие пациента участвовать в исследовании.

Диагноз подтвержден результатами клинического, анамнестического анализа, данных нейровизуализации. Изучались наиболее значимые ФР ИИ. Проводилась оценка антропометрических данных с вычислением индекса массы тела (ИМТ) [8].

Для суждения об атерогенной ситуации в сыворотке крови по степени выраженности и вариантам нарушений, определяли содержание общего ХС (ОХС) и его фракций – ХС ЛВП, ХС ЛНП, ТГ. ОХС и ТГ определяли прямым измерением, стандартным ферментативным способом на биохимическом анализаторе фирмы MARS (Южная Корея). Показатель ХС ЛНП рассчитывали по формуле Friedewald WT [22]: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛВП})$, ммоль/л; индекс атерогенности (ИА) определяли по формуле: $\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛВП})/\text{ХС ЛВП}$ [8]. Нормативными параметрами липидного обмена считали показатели, представленные в Российских рекомендациях [8].

Ангиологическое обследование включало определение устойчивости и степени повышения артериального давления (АД); стандартную электрокардиографию (ЭКГ); офтальмоскопию; изучение проходимости СА и экстракраниальных сегментов позвоночных артерий (ЭСПА) по наличию АСБ и толщины комплекса интимамедиа (КИМ) в средних отделах общей СА с помощью цветного дуплексного сканирования (ДС) на приборах «ТС 2000S» фирмы ЕМЕ/Nicolet, «Ultramark-9» фирмы АТЛ; реоэнцефалографию (РЭГ) с помощью четырехканального реографа Р4-02 (Львов), с целью изучения венозной составляющей церебральной гемодинамики. Цифровой анализ реографических кривых включал в себя – реографический индекс (RI), коэффициент межполушарной асимметрии (КМА), коэффициент венозного оттока (КВО).

Для количественной оценки нарушений когнитивных функций использовался скрининг – тест Mini-Mental State Examination (MMSE) [21] с изучением категории ориентации, восприятия, внимания и счетных операций, памяти, речевых функций.

Режим, безопасность и эффективность терапии. Пациентам групп А и В назначали стандартную гиполипидемическую диету, согласно Международным и Российским рекомендациям [8], и препарат Вазилип в стартовой дозе 10 мг/сут. вечером после ужина. Для достижения целевых уровней концентрации липидов в сыворотке крови дозу препарата титровали. Перед началом наблюдения больные были информированы о недопустимости замены Вазилипа другим гиполипидемическим препаратом. При использовании ряда антибактериальных средств (циклоспорины, эритромицин, кларитромицин) пациенты выбывали из исследования. Контроль терапии Вазилипом проводили с помощью мониторинга активности печеночных ферментов: аланинаминотрансферазы и аспартаминотрансферазы (АЛТ, АСТ) каждые 3 месяца. Параметры ЛС контролировали спустя 6, 12, 24 месяцев; ДС МАГ, РЭГ, MMSE – 24 месяца терапии Вазилипом.

Результаты исследования были статистически обработаны с помощью альтернативного, вариационного методов анализа. Вычислялись средние арифметические величины, которые представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее и m – стандартная ошибка среднего, а также относительные величины. Для Межгрупповых сравнений использовали критерий s_2 Пирсона. Динамика исследуемых параметров липидного обмена, РЭГ, MMSE по периодам наблюдения отслеживалась с использованием непараметрического критерия Фридмана (f_k) и коэффициента конкордации (r_k). Во всех процедурах анализа статистически значимыми считали различия при критическом уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Выделенные клинические группы были сопоставимы по демографическим и медико-биологическим параметрам. Исходная клиническая характеристика больных в группах представлена в таблице 1. В исследуемой когорте больных преобладали лица мужского пола, в возрастном интервале 50-59 лет. Анализ ФР ИИ показал, что наиболее часто встречались артериальная гипертензия (АГ), ИБС, негативные поведенческие – текущее курение сигарет и ожирение. В большинстве случаев имело место сочетание нескольких ФР. Понятие о суммарном (глобальном) риске учитывает взаимодействие нескольких ФР между собой, что значительно больше увеличивает риск, чем сумма отдельных ФР у конкретного человека [11]. У подавляющего большинства пациентов имела место изолированная и длительно существующая АГ II-III степеней (ст.), согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999. В большинстве случаев больные удивительно легко переносили эпизоды значительного повышения АД, которые не сопровождалась головной болью или другими субъективными расстройствами. В связи с этим трудно сделать заключение об истинной продолжительности АГ. В меньшем числе случаев имелись указания на неблагоприятный семейный анамнез, стрессовые нагрузки; в единичных случаях – СД. Статистически значимые различия в группах по наличию АГ ($\chi^2=3,56$, $n'=2$, $p=0,067$), ИБС ($\chi^2=0,957$, $n'=2$, $p=0,069$), СД ($\chi^2=0,001$, $n'=2$, $p=0,153$) отсутствовали.

На стандартной ЭКГ пациентов в группах преобладали нарушения метаболической природы ($\chi^2=0,957$, $n'=2$, $p=0,816$) (таблица 2). Достаточно часто регистрировались переходящие эпизоды изменений конечной части желудочкового комплекса в виде транзиторной гипоксии или ишемии левого желудочка (ЛЖ) – смещение сегмента ST выпуклой дугой ниже изолинии не более 1 мм или косонисходящая депрессия зубца Т в отведениях V_3-V_4 , V_5-V_6 . При этом отсутствовали субъективные кардинальные ощущения, физикальные изменения, динамика сердечных ферментов. Гораздо реже были зафиксированы переходящие экстрасистолы «низких градаций» менее 1 в минуту. В единичных случаях были выявлены рубцовые изменения ЛЖ, со стабильной картиной постинфарктных изменений на ЭКГ.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика групп больных

Показатель	A (n=108)	B (n=68)	C (n=34)
Мужчины, n (%)	71 (65,7)	39 (57,4)	20 (58,8)
Женщины, n (%)	37 (34,3)	29 (42,6)	14 (41,2)
Средний возраст, лет (M±m)	57,9±4,38	55,4±2,17	54,7±3,40
ИМТ, кг/м ² (M±m)	26,2±0,8	25,4±0,5	25,1±0,6
АГ, n (%) / годы	85 (78,7) / 12,4	42 (61,8) / 8,7	21 (61,8) / 8,1
ИБС, n (%) / годы	62 (57,4) / 8,8	25 (36,8) / 7,1	11 (32,4) / 6,9
СД, n (%) / годы	6 (5,5) / 5,3	3 (4,4) / 2,8	1(2,9) / 2,9
Наследственная предрасположенность, n (%)	39 (36,1)	19 (27,9)	11 (32,4)
Табакокурение, n (%) / годы	45 (41,7) / 22,3	24 (35,3) / 20,7	16 (47,1) / 19,0
Психоэмоциональные нагрузки, n (%)	41 (38,0)	27 (39,7)	11(32,4)

Примечание: различия между группами статистически незначимы.

Офтальмологическая диагностика путем прямой визуализации помогла оценить сосудистые (функциональные, морфологические) изменения сетчатки (таблица 2). В большинстве случаев зафиксированы изменения калибра ретинальных артерий (сужение либо на всем протяжении, либо на отдельных участках), что соответствует стадии функциональных изменений или гипертонической ангиопатии. Далее — по убывающей: в меньшем проценте случаев диагностирована стадия органических изменений сосудов сетчатки или гипертонического ангиосклероза (извитость артерий, симптомы артериовенозного перекреста Адамса-Гунна-Салюса I-II ст., Адамюка-Гвиста, медной и серебряной проволоки), конечная стадия поражений ретинальных сосудов или гипертонической ретинопатии (мелкие геморрагии, перипапиллярный отек, отложение липоидов) [5]. У одного пациента из группы А офтальмологическая картина соответствовала стадии начальной непролиферативной ретинопатии по классификации диабетических поражений сетчатой оболочки глазного яблока [10]. Меньше

чем у половины больных в каждой группе патологий на глазном дне выявлено не было ($\chi^2=0,05$, $n^*=2$, $p=0,974$).

При ДС МАГ пациентов исследуемых групп (таблица 2), были обнаружены значительно распространенные атеросклеротические поражения; они имели место в более чем половине случаев ($\chi^2=0,650$, $n^*=2$, $p=0,123$). При сонации СА, ЭСПА преобладали единичные АСБ с различной степенью выраженности стеноза. Наиболее часто визуализировались «мягкие» гомогенные и гетерогенные, «твердые» гомогенные АСБ [13], которые занимали одну стенку артерии и суживали просвет сосуда до 49%. Гораздо реже диагностировали АСБ с неровной поверхностью, изъятые. Циркулярные и окклюзирующие АСБ встречались только у больных из группы А в единичных наблюдениях. Утолщение КИМ > 1,0 мм отмечено в незначительном проценте случаев в каждой из групп, что свидетельствует об одном из проявлений атеросклеротического процесса. Рисунки 1 и 2 иллюстрируют атеросклеротические поражения

Таблица 2

Клинико-инструментальная характеристика групп больных

Структурная характеристика	A (n=108)	B (n=68)	C (n=34)
ЭКГ, n (%):			
диффузные изменения	102 (94,4)	66 (97,1)	31 (94,2)
ГЛЖ	51 (47,2)	27 (39,7)	15 (44,1)
экстрасистолия	17 (15,7)	5(7,4)	4 (11,8)
очаговые изменения	6 (5,5)	2 (2,9)	2 (6,3)
Глазное дно, n (%):			
нормальное	21 (19,4)	17 (25,0)	9 (26,5)
ангиопатия	45 (41,7)	31 (45,6)	14 (41,2)
ангиосклероз	33 (30,6)	17 (25,0)	10 (29,4)
ангиоретинопатия	9 (8,3)	3 (4,4)	1 (2,9)
ДС МАГ, n (%):			
единичная АСБ	51 (47,2)	25 (36,8)	15 (44,1)
множественные АСБ	27 (25,0)	14 (20,6)	6 (17,6)
КИМ >1,0 мм	15 (15,7)	11 (16,2)	8 (23,6)

Примечание: различия между группами статистически незначимы; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

Исходные показатели липидного обмена больных в группах, (M±m)

Липидный параметр	A (n=108)	B (n=68)	C (n=34)
ОХС, ммоль/л	6,84±0,21	6,30±0,16	6,13±0,11
ХС ЛВП, ммоль/л	1,05±0,03	1,29±0,2	1,12±0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	4,74±0,17	4,15±0,25	3,58±0,15
ТГ, ммоль/л	2,30±0,42	1,90±0,32	1,93±0,11
ИА	5,51±0,15	4,35±0,17	3,97±0,14

Примечание: различия между группами статистически незначимые.

внутренней СА (ВСА) и средней мозговой артерии (СМА), соответственно. Спустя 24 недели терапии Вазилипом отсутствовала динамика морфологических изменений исследуемых МАГ больных из групп А и В.

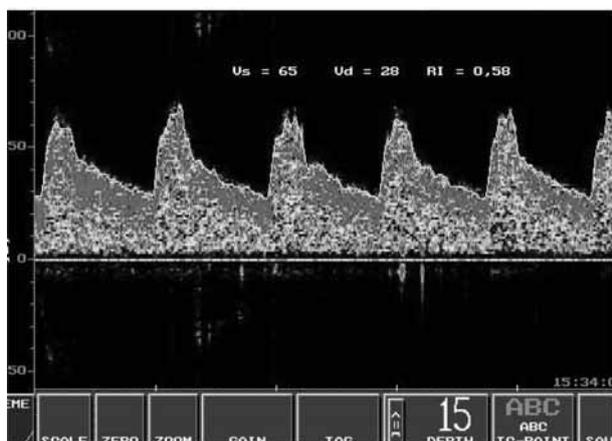
Руководствуясь классификаций ГЛП ВОЗ [8], в группах преобладали пациенты с фенотипом IIa и IIb. ИГЛ (ОХС > 5,20 ммоль/л, ХС ЛНП в норме или > 3,37 ммоль/л, ТГ < 1,70 ммоль/л) была диагностирована у 46 больных (42,6 %) в группе А; у 43 (63,2 %) в группе В; у 23 (67,6 %) в группе С ($\chi^2=1,49$, $n^{\circ}=2$, $p=0,475$). КГЛ (ОХС > 5,20 ммоль/л, ХС ЛНП > 3,37 ммоль/л, ТГ > 1,70 ммоль/л) была выявлена у 62 больных (57,4 %) в группе А; у 25 (36,8 %) в группе В; у 11 (32,4 %) в группе С ($\chi^2=0,526$, $n^{\circ}=2$, $p=0,769$). Исходные показатели липидного обмена больных в группах иллюстрирует таблица 3.

Спустя 6 месяцев лечения Вазилипом у больных из групп А и В наметились разнонаправленные тенденции. Констатируется снижение уровней ОХС, ХС ЛНП и ИА, дальнейшее увеличение концентрации ТГ. При детальном опросе пациенты указывали на несоблюдение

диетических рекомендаций (употребление жирной пищи). При жестком соблюдении диеты, к конечной точке исследования показатели ТГ достигли нормативных величин ($p<0,05$). Произошло статистически значимое снижение ОХС, ХС ЛНП, уменьшение ИА и повышение ХС ЛВП в сравнении с исходными данными ($p>0,05$). Динамика параметров ЛС больных нашла отражение в таблице 4.

Терапия Вазилипом привела к стойкому снижению атерогенных липидов в сыворотке крови. Гиполипидемическую терапию считали успешной, если достигались целевые уровни исследуемых показателей [12]. В соответствии с указанными критериями терапия Вазилипом была признана успешной у 84 пациентов (77,8%) в группе А и у 56 (82,4%) в группе В, частично успешной – у 24 (22,2%) в А и у 12 (17,6%) в В соответственно.

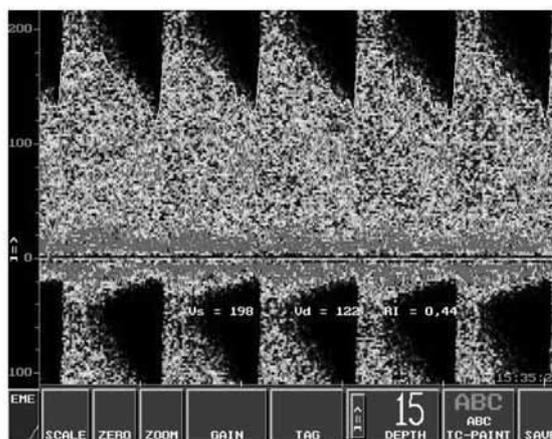
При визуальной идентификации основных элементов волны по данным РЭГ, у подавляющего большинства больных отмечались: изменения амплитуды артериальной и венозной компонент (высокая, низкая; крутая, пологая), вершины (закругленная, плато-



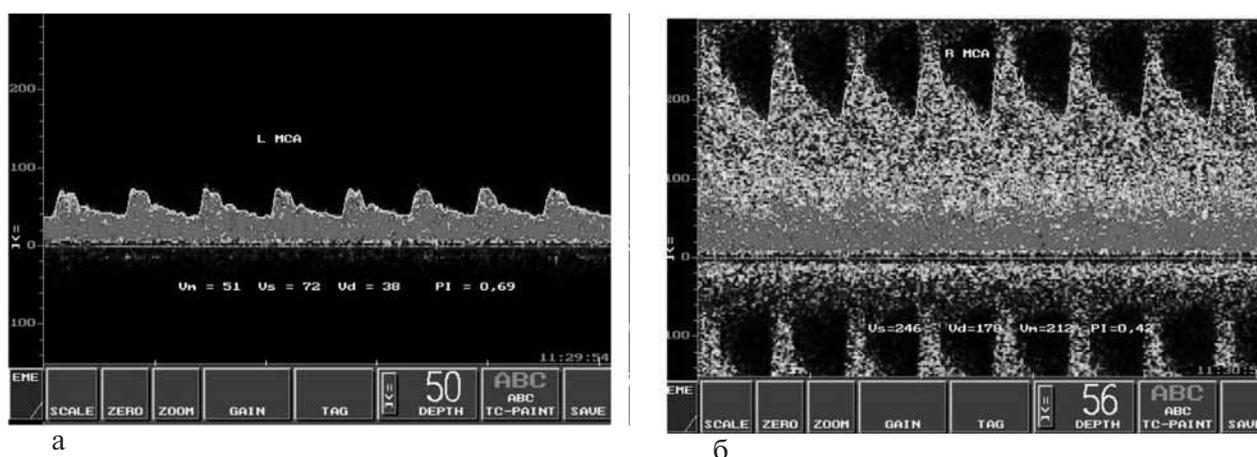
а

Примечание: ЛСК – линейная скорость кровотока, Vs – пиковая систолическая ЛСК, Vd – конечная диастолическая ЛСК, Vm – усредненная по времени ЛСК, PI – пульсационный индекс [13].

Рис. 1 Допплерограммы ВСА пациента М., 56 лет. а) Левая ВСА. Ламинарный паттерн кровотока с нормальными циркуляторными параметрами ЛСК ($V_s=65,0$ см/с, $V_d=28,0$ см/с, $PI=0,58$). б) Правая ВСА. Определяется стенотический турбулентный поток, скоростные показатели ЛСК ($V_s=198,0$ см/с, $V_d=122,0$ см/с, $PI=0,44$) указывают на наличие стеноза ВСА > 75% по диаметру.



б



Примечание: ЛСК – линейная скорость кровотока, Vs – пиковая систолическая ЛСК, Vd – конечная диастолическая ЛСК, Vm – усредненная по времени ЛСК, PI – пульсационный индекс [13].

Рис. 2 Допплерограммы M₁-сегмента СМА пациента С., 59 лет. Транстемпоральный доступ (глубина локации 56 мм). а) Левая СМА. Допплерографический паттерн кровотока. Нормальные скоростные показатели ЛСК (Vs=72,0 см/с, Vd=38,0 см/с, Vm=51,0 см/с, PI=0,69). б) Правая СМА. Регистрируется резко ускоренный турбулентный паттерный поток (Vs=246,0 см/с, Vd=178,0 см/с, Vm=212,0 см/с, PI=0,42), который указывает на наличие стеноза устья СМА > 60% по диаметру.

Таблица 4

Сравнительная характеристика параметров липидного обмена в группах больных на этапах наблюдения

Липидный параметр, M±m	А (n=108)			В (n=68)			С (n=34)
	6 мес. терапии	12 мес. терапии	24 мес. терапии	6 мес. терапии	12 мес. терапии	24 мес. терапии	спустя 24 месяца
ОХС, ммоль/л	6,04±0,11	5,71±0,01	5,41±0,05*	5,80±0,03	5,56±0,02	5,02±0,61**	6,52±0,01
ХС ЛВП, ммоль/л	1,12±0,02	1,31±0,03	1,48±0,18	1,19±0,11	1,48±0,14	1,62±0,21	1,13±0,01
ХС ЛНП, ммоль/л	4,11±0,03	3,21±0,20	3,19±0,14*	4,04±0,06	3,01±0,01	2,80±0,54**	4,69±0,76
ТГ, ммоль/л	2,52±0,02	1,91±0,02	1,57±0,07*	2,22±0,03	1,72±0,03	1,31±0,16**	2,58±0,03
ИА	4,21±0,03	3,61±0,04	2,66±0,21	4,02±0,03	3,92±0,43	2,10±0,15	5,40±0,32

Примечание: * – в сравнении между А и С p<0,05, ** – между В и С p<0,05.

образная, аркообразная), расположения экстремальных точек; слияние инцизуры и дикротического зубца; асимметрия конфигурации волн между полушариями. В начале исследования у больных в группах выявлено снижение суммарного значения RI, повышение КМА и КВО в сравнении с нормативными данными [9]. При анализе конечной точки исследования получено увеличение значения RI в группах, которое достигло нормативного только в группе В. В ряде случаев межполушарная асимметрия сглаживалась, оставалась минимальной или исчезала вовсе; КМА был приближен к оптимальному значению в группе В, в группах А и С – уменьшился, но оставался несколько повышенным. При оценке венозной составляющей церебральной гемодинамики получено статистически значимое снижение показателя КВО в группах А и В по сравнению с группой С, и может интерпретироваться как плеотропное – сосудорасширяющее действие препарата Вазилипа (таблица 5).

Результаты исследования когнитивной сферы пациентов демонстрирует таблица 6. В

начале исследования у больных в группах отмечались нарушения всех исследуемых категорий психического статуса по шкале MMSE, наихудшие значения балльных оценок принадлежали больным из группы А.

На фоне терапии Вазилипом, у больных улучшилась ориентация во времени и месте; в группе А улучшились восприятие, произвольное внимание и счет мнестическая деятельность (припоминание трех слов). Следует отметить, что статистически значимая динамика баллов получена в группе А при оценке речевых функций, в группе В – при оценке категории внимания и счета, слухо-речевой памяти, речевых функций (произношение и понимание речи, чтение, письмо). Применение Вазилипа ослабило симптомы брадифрени: больные в принципе способны справиться с заданием, но для этого необходимо больше времени и усилий, что проявлялось нарушениями темповых характеристик изучаемых явлений в предлагаемых субтестах шкалы MMSE (неустойчивость внимания, трудности включения в задание – невозможность понять инструкцию, подверженность

Таблица 5

Функциональный показатель, М±m	Динамика параметров РЭГ больных в группах в начале и при завершении исследования					
	А (n=108)		В (n=68)		С (n=34)	
	исходно	24мес. терапии Вазилипом	исходно	24мес. терапии Вазилипом	исходно	спустя 24 мес.
RI	d 0,53±0,07 s 0,79±0,09	d 0,66±0,02 s 0,81±0,12	d 0,89±0,03 s 0,96±0,14	d 1,07±0,07 s 1,10±0,06	d 0,91±0,02 s 0,79±0,03	d 0,99±0,03 s 0,73±0,05
КМА	42,15±0,12	31,18±0,23	32,07±0,12	23,04±0,08	32,07±0,12	27,03±0,12
КВО	d 156,14±0,48 s 138,19±0,57	d 71,13±0,01 * s 68,12±0,02 *	d 99,15±0,43 s 94,32±0,61	d 48,02±0,57** s 43,21±0,31**	d 99,15±0,43 s 94,32±0,61	d 84,02±0,04 s 92,01±0,04

Примечание: d и s симметричные отведения, * – в сравнении между А и С ($f_k=5,3$, $n'=1$, $p<0,05$, $r_k=0,656$), ** – между В и С ($f_k=9,3$, $n'=1$, $p<0,001$, $r_k=0,830$).

Таблица 6

Оценка психического статуса больных в группах по шкале MMSE в начале и при завершении исследования, в баллах

Когнитивная функция, М±m	А (n=108)		В (n=68)		С (n=34)	
	24 мес. терапии Вазилипом		24 мес. терапии Вазилипом		спустя 24 мес.	
	исходно	исходно	исходно	исходно	исходно	исходно
Ориентация	5,92±0,41	7,12±0,21	6,03±0,23	8,19±0,17	6,23±0,03	8,01±0,14
Восприятие	1,81±0,11	2,07±0,14	1,92±0,18	2,87±0,21	1,83±0,01	2,88±0,01
Внимание, счет	2,62±0,16	3,96±0,16	3,20±0,14	4,46±0,23**	3,23±0,02	3,26±0,41
Память	1,90±0,14	2,32±0,14	2,16±0,12	2,61±0,15***	2,17±0,11	2,01±0,01
Речь, чтение, письмо	1,68±0,31	4,12±0,06*	5,38±0,23	8,20±0,14****	5,43±0,04	6,80±0,02
Общий	13,93±1,13	19,59±1,09	18,69±1,71	25,71±0,14	18,90±0,06	23,01±0,41

Примечание: * – в сравнении между А и С ($f_k=2,7$, $n'=1$, $p<0,05$, $r_k=0,724$), ** – между В и С ($f_k=1,3$, $n'=1$, $p<0,001$, $r_k=0,815$), *** – между В и С ($f_k=3,3$, $n'=1$, $p<0,001$, $r_k=0,862$), **** – между В и С ($f_k=5,2$, $n'=1$, $p<0,001$, $r_k=0,731$).

интерференции и соскальзывание на побочные ассоциации, «застывание» на отдельных элементах задания). Следует отметить, что в группе А уменьшилась флюктуация произвольного внимания и работоспособности при завершении экспериментального периода, увеличился продуктивный период выполнения задания, необходимость использования подсказки.

Вазилип показал высокую эффективность в коррекции ГЛП у больных различными формами ЦВН. Были выявлены плеотропные эффекты исследуемого препарата, которые реализуются через нелипидные механизмы и проявляются в виде расширения церебральных сосу-

дов и улучшения когнитивных функций. Длительное и непрерывное лечение Вазилипом пациенты переносили хорошо. Симптомы миопатии, гепатотоксичности зарегистрированы не были. Нежелательные явления отмечены в двух случаях в виде диспепсических нарушений, что послужило причиной уменьшения точной дозы препарата.

Таким образом, постоянный и длительный прием Вазилипа повышает качество оказываемой помощи больным с ЦВН, в связи с чем может быть рекомендован в клиническую практику с целью первичной и вторичной профилактики ишемического НМК.

Литература

- Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. Москва «Триада-Х» 2000; 410 с.
- Аронов Д.М. Плеотропные эффекты статинов. РМЖ 2001; 9(13-14): 578-82.
- Арутюнов Г.П. Статины и острые коронарные синдромы. Клиническая фармакология 2001; 10(3): 2-8.
- Арутюнов Г.П., Рылова А.К. Новые уроки исследования 4S и перспективы применения статинов. Клиническая фармакология 2000; 9(4): 12-6.
- Астахов Ю.С., Ангелопуло Г.В., Джаляшвили О.А. Глазные болезни: Справочное пособие. СПб: «СпецЛит» 2001; 240 с.
- Гусев Е. И. Проблема инсульта в России. Инсульт (Прил Ж неврол психиат) 2003; 9: 3-5.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Инсульт (Прил Ж неврол психиат) 2003; 8: 4-9.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Краткие Российские рекомендации. Москва 2005; 20 с.
- Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. Руководство для врачей. 2-е изд. Москва «Медицина» 1991; 640 с.
- Евграфов В. Ю., Батманов Ю. Е. О классификации изменений глазного дна при сахарном диабете. Ж Вест офтальмолог 2004; 120(4): 11-4.
- Карпов Ю.А. Результаты исследования PROGRESS: преду-

- преждевание повторного мозгового инсульта с помощью периндоприла. РМЖ 2001; 13: 3-6.
12. Кухарчук В.В., Бубнова М.Г., Кательницкая Л.И. и др. Эффективность и безопасность симвастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). Кардиология 2003; 5: 42-7.
 13. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Основные принципы гемодинамики и ультразвукового исследования сосудов. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Под ред. В.В. Митькова. Москва «Видар» 1997; 4: 185-220.
 14. Оганов Р.Г. Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Нов медиц ж 1996; 5-6: 3-7.
 15. Симоненко В.Б., Широков Е.А., Виленский Б.С. Совершенствование профилактики инсульта требует пересмотра концепции факторов риска. Невролог ж 2006; 11(2): 39-44.
 16. Скворцова В. И., Леманов В. Л., Ахметов В. В. и др. Эффективность хирургических и консервативных методов вторичной профилактики каротидного ишемического инсульта. Инсульт (Приложение Ж неврол психиат) 2005; (13): 3-7.
 17. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. Первичная профилактика инсульта. Материалы IX съезда неврологов. Ярославль 2006; 479.
 18. Щербачев А.Е. Медикаментозная вторичная профилактика ишемических инсультов у больных с артериальной гипертензией и атеросклерозом: Автореф дис канд мед наук. Новосибирск 2002.
 19. Шкловский В.М. Лурия А.Р. и современная концепция нейрореабилитации. Первая Международная конференция памяти А.Р.Лурия. Сборн докладов под ред Е.Д. Хомской, Т. В. Ахутиной. Москва «РПО» 1998; 326-32.
 20. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/ BHA heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals' a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7-22.
 21. Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. Mini-Mental state: a practical Grading the mental status of patients for the clinical. J Psych Res 1975; 69: 167-76.
 22. Friedewald WT, Levy RI, Fridrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-density Lipoprotein Cholesterol without Use the Preparative Ultracentrifuge. J Clin Chem 1972; 18: 499-502.

Поступила 01/06-2007

Влияние нифедипина на клетки крови и реологию при артериальной гипертензии у беременных

Н.К. Рунихина, О.Н. Ткачева, Б.Я. Барт

Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Nifedipine effects on blood cells and rheology in arterial hypertension and pregnancy

N.K. Runikhina, O.N. Tkacheva, B.Ya. Bart

Russian State Medical University. Moscow, Russia

Развитие артериальной гипертензии (АГ) у беременных сопровождается генерализованным повреждением эндотелия с вазоконстрикцией и нарушением реологических свойств крови, что нарушает микроциркуляцию и вызывает ишемию органов и тканей. Необходимо учитывать влияние антигипертензивной терапии на эндотелий и клетки крови у беременных при АГ. Последние экспериментальные и клинические исследования доказывают, что нифедипин обладает эффективным антигипертензивным эффектом при беременности, безопасен и способен положительно влиять на эндотелий, агрегацию тромбоцитов и эритроцитов. Дополнительные, негемодинамические свойства препарата позволяют рекомендовать нифедипин в качестве препарата первой линии при различных АГ у беременных.

Ключевые слова: беременные, реологические показатели крови, артериальная гипертензия, свойства тромбоцитов и эритроцитов при беременности, нифедипин.

Arterial hypertension (AH) in pregnancy is associated with systemic endothelial damage, vasoconstriction, and blood rheology disturbances, that results in microcirculation disorders, tissue and organ ischemia. Antihypertensive therapy effects on endothelium and blood cells in hypertensive pregnant women should be taken into account. Recent experimental and clinical studies show that nifedipine has good antihypertensive effect in pregnancy, is safe, and beneficial for endothelium, platelets and red blood cells. Nifedipine non-hemodynamic effects support its use as a first-line medication in pregnancy-associated hypertensive states.

Key words: Pregnant women, blood rheology, arterial hypertension, platelet and red blood cell properties in pregnancy, nifedipine.

Введение

Гипертензивные состояния при беременности являются неоднородными по этиологии и патогенезу заболеваниями, включают хроническую артериальную гипертензию (АГ), гестоз/преэклампсию/эклампсию, хроническую АГ с присоединившимся гестозом/преэклампсией/эклампсией и гестационную АГ. Гестоз/преэклампсия/эклампсия могут развиваться у соматически здоровой беременной, но наиболее часто наблюдаются при хронической АГ. В основе патогенеза гестоза лежит системная дисфункция эндотелия, развивающаяся на фоне нарушения кровоснабжения и гипоксии плаценты вследствие аномальной инвазии трофобласта на ранних сроках беременности. Генерализованное повреждение эндотелия проявляется вазоконстрикцией и увеличением проницаемости стенки сосудов. В результате значительная часть плазмы перемещается в интерстициальное пространство, уменьшается внутрисосудистый объ-

ем, кровь сгущается. Активизируется тромбоцитарное звено гемостаза. Все это приводит к нарушению микроциркуляции (МЦ), ишемии органов и тканей. Очевидно, что медикаментозная терапия в таких случаях должна обеспечивать наряду с эффективным снижением артериального давления (АД) улучшение МЦ за счет восстановления функции эндотелия (ФЭ) и нормализации реологических свойств крови. Целе направленная дезагрегационная терапия такими препаратами как аспирин, курантил, трентал, эуфиллин традиционно используется в акушерской практике при лечении и профилактике гестоза. Эффекты антигипертензивных препаратов (АГП) на показатели реологии при АГ у беременных должны обязательно учитываться. Обзор результатов опубликованных в отечественной и зарубежной литературе работ по изучению влияния антагониста кальция (АК) нифедипина при беременности на агрегацию тромбоцитов (АТ) и эритроцитов (АЭ) представлены в данной статье.

Применение нифедипина в акушерской практике

Лечение АГ у беременных ограничено возможностью использования немногих, проверенных предыдущей медицинской практикой и доказавших относительную безопасность для матери и плода АГП. Рекомендованный список включает лишь метилдопу, β-адреноблокаторы, АК, α-β-адреноблокатор лабеталол, а также некоторые вазодилататоры миотропного действия. В группе АК нифедипин занимает лидирующее положение по частоте назначения. С точки зрения безопасности для матери и плода нифедипин, как и многие другие АГП, рекомендованные к использованию при беременности, относится по существующей в США классификации лекарственных препаратов Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарств (FDA – Food and Drug Administration), к классу «С», т.е. к препаратам, которые могут назначаться, когда ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск для плода [5]. Успешное использование нифедипина во время беременности преимущественно во второй ее половине при различных гипертензивных состояниях описано в ряде опубликованных работ [1,5]. Опыт применения нифедипина при беременности подтвердил способность препарата эффективно снижать АД при кризовом его повышении, а также обеспечивать длительный, адекватный контроль при АГ [11,21]. В условиях преэклампсии антигипертензивные свойства нифедипина сохраняются [25]. Нифедипин является эффективным и безопасным препаратом для назначения его в качестве токолитика в случаях необходимости пролонгирования беременности при угрозе ее досрочного прерывания [10,16,18]. Это способствует снижению частоты применения интенсивной терапии у новорожденных, и ассоциируется с уменьшением частоты развития респираторного дистресс-синдрома [8].

В России наиболее широко применяемым в акушерской практике являлся Коринфар®, представленный двумя формами: Коринфар® 10 мг и Коринфар® ретард 20 мг (ПЛИВА, Хорватия). К настоящему моменту накоплен достаточный опыт по успешному использованию как короткодействующего Коринфара® 10 мг в качестве средства фармакотерапии тяжелой АГ, гипертонических кризов (ГК) у беременных, так и ретардированной его формы для продолжительной терапии АГ в период гестации [1,2,7].

При лечении гипертензивных состояний в период беременности крайне важно поддерживать стабильность показателей гемодинамики женщины для обеспечения в первую очередь адекватного плацентарного кровотока. С этой целью необходимо использовать лекарственные формы АГП способных плавно и безопасно понижать АД, удерживать его в течение длительного времени, препятствовать увеличению вариабельности давления. С этой точки зрения предпочтительной является еще более пролонгированная форма нифедипина 40 мг (Коринфар® УНО) с моди-

фицированным высвобождением, в результате которого активное вещество медленно в течение суток поступает в кровеносное русло; длительность эффекта нифедипина увеличивается, предотвращаются резкие колебания его концентрации в сыворотке крови.

Основные данные о влиянии нифедипина на клетки крови и эндотелий при АГ у мужчин и небеременных женщин

Негемодинамические эффекты нифедипина при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) у мужчин и небеременных женщин описаны в ряде отечественных и зарубежных работ. Известно, что АК влияют на ФЭ и взаимодействие между эндотелием и клетками крови посредством различных механизмов. Прежде всего, они вызывают вазодилатацию у больных АГ, что улучшает условия кровотока и снижает вероятность адгезии клеток. АК предупреждают увеличение проницаемости интимы в ответ на ишемию и ускоряют регенерацию эндотелиальных клеток. АК способствуют увеличению выделения оксида азота сосудистой стенкой, который препятствует адгезии и агрегации клеток крови, а также миграции и пролиферации клеточных элементов сосудистой стенки. Этот эффект усиливается за счет снижения экспрессии адгезивных молекул. Дигидропиридиновый АК нифедипин обладает антиагрегантными свойствами [13,20]. Нифедипин подавляет тромбоцитарный фактор роста, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток артерий, снижает поглощение клетками липопротеидов низкой плотности, влияет на эстерификацию холестерина, формирование соединительной ткани, изменения конфигурации эластина [3].

Изменение показателей свертывающейся системы крови и тромбоцитов при физиологической и осложненной беременности

При физиологической беременности свертывающаяся система крови изменяется в сторону повышения активности всех звеньев гемостаза. Увеличивается образование фибриногена и других факторов свертывания, количество растворимых мономеров фибрина. Одновременно происходит увеличение продуктов деградации фибриногена/фибрина, что свидетельствует об активации системы фибринолиза, уменьшается содержание и активность антитромбина III [6]. Во время беременности уменьшается количество тромбоцитов, достигая минимума к 30 неделе гестации в связи с гемодилюцией и повышенным их разрушением [9]. Тромбоцитопения сопровождается повышением функциональной активности тромбоцитов, т.е. способности к адгезии и агрегации. Средний объем тромбоцитов увеличивается, а продолжительность их жизни уменьшается [12]. При гестационной АГ способность тромбоцитов к адгезии еще в большей степени увеличивается, сопровождается повышением β-тромбоглобулина плазмы [15].

При преэклампсии наблюдается дисбаланс маточно-плацентарного фибринолитического контроля в результате повышенной продукции ингибитора ак-

тивации плазминогена и нарушения взаимодействия с активаторами плазминогена, что способствует повышению депозиции фибрина в маточных сосудах и снижению маточно-плацентарного кровотока. Снижение перфузии плаценты поддерживает порочный круг эндотелиальных нарушений, увеличивает вазоконстрикцию, и, как следствие, компенсаторного повышения системного АД [4].

Влияние нифедипина на тромбоциты и их свойства при беременности

Антигипертензивная терапия нифедипином в течение 7 дней в дозе 40 мг/сут. у женщин с преэклампсией на 30-32 неделе гестации сопровождалась достоверным повышением количества тромбоцитов [9].

В работах, посвященных исследованию влияния нифедипина на адгезию тромбоцитов при беременности, обнаружено, что исходно адреналин- и аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированная адгезия тромбоцитов при гестационной АГ ниже, чем при нормотензивной беременности и сопоставима с уровнем небеременных женщин. Коллаген-индуцированная адгезия тромбоцитов при АГ беременных ниже, чем в обеих контрольных группах. Выработка тромбосана А₂ (ТХА₂) во время спонтанного свертывания при нормальном количестве тромбоцитов плазмы не отличалась в трех группах. Вместе с тем выработка ТХА₂ была низкой при АГ, индуцированной малой концентрацией коллагена у беременных с АГ, но при более высоких концентрациях коллагена исчезало различие между группами. Использование нифедипина (10 мг трижды в сутки) при сохраненном уровне тромбоцитов в плазме у гипертензивных беременных не изменяло показатели адгезии и выработку ТХА₂ в условиях воздействия этими тремя стимулами. В то же время отмечалось уменьшение синтеза ТХА₂ в течение спонтанного свертывания. Фармакологическая концентрация нифедипина *in vitro* снижала адгезию и выработку ТХА₂.

Таким образом, нифедипин уменьшает адгезию тромбоцитов и синтез ТХА₂ при спонтанном свертывании без подавления АГ и выработки ТХА₂ при нормальном уровне клеток в плазме у беременных с АГ. Уменьшенная, стимулируемая адреналином, АДФ и коллагеном АГ *in vivo* может отражать непрерывную активацию и десенсибилизацию клеток в естественных условиях у беременных с АГ [17].

Однако изменения в гемостазе под влиянием нифедипина при беременности имеют неоднозначные последствия. При родах, в случаях предшествующего назначения нифедипина в связи с гестационной АГ, наблюдается увеличение количества послеродовой кровопотери [26].

Изменения показателей АЭ при физиологической и осложненной беременности

При физиологической беременности АЭ снижается, достигая минимума в третьем триместре [24].

При осложненном течении беременности повышенная АЭ приводит к увеличению вязкости крови,

ухудшению перфузии почечных сосудов матери, что может послужить причиной протеинурии, обнаруживаемой даже при отсутствии четких структурных изменений почек. У женщин с тяжелой преэклампсией выявлены достоверные увеличения уровней гематокрита (Ht), гемоглобина, АЭ с одновременным снижением их подвижности, повышение среднего клеточного объема эритроцитов и активизация протромботического фактора VIII. Отмечено уменьшение пластичности эритроцитов (ПЭ). Показатели вязкости плазмы, лейкоцитов, ретикулоцитов у нормотензивных беременных и у женщин с преэклампсией достоверно не отличались [14,19]. Повреждение клеточных мембран эритроцитов приводит к накоплению Са²⁺ внутри клетки, повышению его активности, что в свою очередь сопровождается структурными изменениями и усилением АЭ [24].

Влияние нифедипина на АЭ при беременности

Оценивалась АЭ, фибриноген и Ht в образцах периферической крови у 20 беременных женщин с преэклампсией на 32-34 недели гестации. В качестве АГП одна половина пациенток получала лабеталол, другая – нифедипин 40 мг/сут. У всех женщин удалось установить контроль за уровнем АД в течение первых трех дней лечения, т.е. диастолическое АД снизилось до ≤ 90 мм рт.ст. Нормотензивные беременные на тех же сроках гестации составили группу контроля. Было выявлено достоверное повышение АЭ у беременных с преэклампсией. Лечение в обеих группах уменьшало показатели АЭ, но в разной степени. Максимальное уменьшение наблюдалось у беременных с преэклампсией при назначении нифедипина. Показатели АЭ в этой группе достигали значений, характерных для нормотензивной беременности [9,24].

Изменение ПЭ при беременности

Изменчивость эритроцитов, способность их к деформации, или ПЭ является одним из факторов, определяющих МЦ. Этот показатель исследовали с помощью лазерного диффрактоскопа в трех группах: у женщин с преэклампсией, с признаками задержки внутриутробного развития плода, а также у здоровых женщин. ПЭ была одинаковой у женщин вне беременности и в первой ее половине, на 30 неделе беременности этот показатель незначительно уменьшался, но через пять дней после родов происходило его восстановление до исходных величин. У женщин с признаками задержки внутриутробного развития плода и с преэклампсией ПЭ во всех точках наблюдения в период беременности была достоверно сниженной. Однако через пять дней после родов способность эритроцитов к деформации у таких пациенток восстанавливалась и соответствовала показателям здоровых небеременных женщин [23].

Влияние нифедипина на ПЭ *in vitro*

Влияние нифедипина на ПЭ изучали, сравнивая с влиянием сульфата магния. Была доказана способность магнезии, применяемой в качестве

токолитического средства для предупреждения преждевременных родов у нормотензивных женщин, увеличивать ПЭ даже при исходно нормальных величинах. Магnezия и нифедипин *in vitro* одинаково повышали ПЭ при преэклампсии. По мнению авторов, способность магnezии и нифедипина, обладающих токолитическим эффектом, улучшать МЦ у женщин с преэклампсией, является дополнительной терапевтической преимущественно препаратов. Нифедипин также осуществляет эффективный контроль за уровнем АД [22].

Заключение

Положительное влияние нифедипина (Коринфар®) при АГ в период беременности на АД, АЭ и эндотелий наряду с антигипертензивным эффектом является дополнительным терапевтическим свойством препарата, способствующим особенно в условиях гестоза/преэклампсии улучшению МЦ, профилактике гипоксии и ишемии тканей и органов. Обнаруженные дополнительные негемодинамические свойства препарата позволяют рекомендовать нифедипин (Коринфар®) в качестве препарата первой линии при различных гипертензивных состояниях у беременных.

Литература

1. Верткин А.Л., Мурашко Л.Е., Ткачева О.Н., Тумбаев И.В. Артериальная гипертензия беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению. РЖ 2003; 6: 59-65.
2. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы. Москва 2004; 244 с.
3. Кулешов Э.В. Антагонисты кальция в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: Результаты научных исследований и практическое применение. С-Пб «Невский Диалект»; БХВ-Петербург 2006; 93 с.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии. РМЖ 2006; Спецвыпуск: 2-10.
5. Ткачева О.Н., Барабашкина А.В. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии артериальной гипертензии у беременных. Москва «ПАГРИ» 2006; 140 с.
6. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. Москва «Триада-Х» 1999; 816 с.
7. Шехтман М.М., Бурдули Г.М. Болезни органов дыхания и кровообращения у беременных. Москва «Триада-Х» 2002; 232 с.
8. Benedetto C, Zonca M, Giarola M, et al. 24-hour blood pressure monitoring to evaluate the effects of nifedipine in pre-eclampsia and in chronic hypertension in pregnancy. Br J Obstet Gynecol 1997; 104(6): 682-8.
9. Calcium antagonists in the treatment of hypertension in pregnancy. Ed. by A. Tranguilli and C. Romanini. Pantheon Publishing Group 1999.
10. Carr DB, Clarc AL, Kernek K, Spinnato JA. Maintenance oral nifedipine for preterm labor: randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol 1999; 181(4): 822-7.
11. Caruso A, Ferrazzani S, De Carolis S, et al. The use of nifedipine as first-line hypotensive therapy in gestational hypertension. Minerva Ginecol 1994; 46(5): 279-84.
12. Fay RA, Bromham DR, Brooks JA, et al. Platelets and uric acid in the prediction of pre-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1985; 152(8): 1038-9.
13. Haller H. Endothelial function. General considerations. Drugs 1997; 53(Suppl.1): 1-10.
14. Heilmann L, Rath W, Pollow K. Hemorheological changes in women with severe preeclampsia. Clin Hemoreol Microcirc 2004; 31(1): 49-58.
15. Karalis I, Nadar SK, Yemeni E, et al. Platelet activation in pregnancy-induced hypertension. Tromb Res 2005; 116(5): 377-83.
16. King JF, Flenady V, Papatsonis D, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour; a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine. Aust NZJ Obstet Gynecol 2003; 43(3): 192-8.
17. Manninen A. Nifedipine reduces thromboxan A2 production by platelets without changing aggregation in hypertensive pregnancy. Pharmacol Toxicol 1996; 78(6): 387-91.
18. Papatsonis D, Lok C, Bos J, et al. Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 97(2): 122-40.
19. Pepple D, Hardeman M, Mulligs A, et al. Erythrocyte deformability and erythrocyte aggregation in preeclampsia. Clin Hemorheol Microcirc 2001; 24(1): 43-8.
20. Rostagno S, Ablate R, Gensini G, et al. In vitro effects of two novel calcium antagonists (nitrendipine and nisoldipine) on intraplatelet calcium redistribution, platelet aggregation and thromboxane A2 formation. Comparison with diltiazem, nifedipine and verapamil. Tromb Res 1991; 63(4): 457-62.
21. Scardo JA, Vermillion ST, Hogg BB, Newman RB. Hemodynamic effects of oral nifedipine in preeclamptic hypertensive emergencies. Am J Obstet Gynecol 1996; 175(2): 336-8.
22. Schauf B, Becker S, Abele H, et al. Effect of magnesium on red blood cell deformability in pregnancy. Hypertens Pregn 2005; 24(1): 17-27.
23. Schauf B, Lang U, Stute P, et al. Reduced red blood cell deformability, an indicator for high fetal or maternal risk, is found in preeclampsia and IUGR. Hypertens Pregn 2002; 21(2): 147-60.
24. Tranquilli AL, Garzetti GG, De Tommaso G, et al. Nifedipine treatment in pre-eclampsia reverts the increased erythrocyte aggregation to normal. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 942-5.
25. Vermillion ST, Scardo JA, Newman RB, Chauhan SP. A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1999; 181(4): 858-61.
26. Yang X, Liu Y. The effect of Nifedipine on postpartum blood loss in patients with pregnancy induced hypertension. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2000; 35(3): 151-2.

Поступила 26/07-2007

Новый взгляд на контроль частоты сердечных сокращений в снижении смертности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: возможности ивабрадина, нового ингибитора I_f тока

Ю.Б. Белоусов, О.А. Манешина, С.Б. Ерофеева

Российский государственный медицинский университет Росздрава. Москва, Россия

New approach to heart rate control as mortality reduction method in cardiac patients: potential of a new I_f inhibitor, ivabradine

Yu.B. Belousov, O.A. Maneshina, S.B. Erofeeva

Russian State Medical University, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Результаты крупных эпидемиологических исследований позволили установить, что частота сердечных сокращений (ЧСС) является независимым фактором риска, повышающим общую, внезапную смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Ивабрадин специфически связывается с f-каналами клеток синусового узла (СУ), обеспечивая снижение ЧСС. Благодаря специфическому действию на СУ и избирательному подавлению токов I_f ивабрадин дозозависимо снижает ЧСС в покое и при максимальной физической нагрузке без изменения среднего артериального давления. В крупных, клинических исследованиях было показано, что ивабрадин наряду с благоприятным профилем переносимости обладает значительной антиангинальной и антиишемической эффективностью, по крайней мере, такой же, как и у существующих в настоящее время препаратов для лечения стенокардии – β-адреноблокаторов и антагонистов кальция.

Ключевые слова: частота сердечных сокращений, сердечно-сосудистая смертность, ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, f-каналы, ионные токи I_f, ивабрадин.

Large-scale epidemiological studies have demonstrated that heart rate (HR) is an independent risk factor, increasing total, sudden and cardiovascular mortality risk. Ivabradine specifically binds to sinus node (SN) f-channels and reduces HR. Due to its specific SN action and selective I_f current inhibition, ivabradine dose-responsively reduces HR at rest and maximal physical exertion, without changes in mean blood pressure. It has been shown that ivabradine is not only well-tolerated, but also possesses anti-anginal and anti-ischemic effects, as potent as those for modern angina treatment agents: beta-blockers and calcium antagonists.

Key words: Heart rate, cardiovascular mortality, coronary heart disease, stable angina, f-channels, I_f ion currents, ivabradine.

Введение

Широкая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и угрожающий рост кардиоваскулярной смертности делают проблему поиска маркеров заболеваний сосудов и сердца крайне актуальной. Выявление таких предикторов может позволить диагностировать болезнь еще до ее клинической манифестации, а раннее назначение лечения – улучшить прогноз выживаемости.

Научные достижения последних десятилетий позволили установить, что частота сердечных сокращений (ЧСС) является не только важным парамет-

ром гемодинамики и патофизиологической компонентой ряда ССЗ, но и независимым фактором риска (ФР), увеличивающим общую смертность, внезапную смерть (ВС) и смертность от ССЗ [1].

Одно из наиболее интересных исследований, посвященных этой проблеме, – обзор, представленный в 1997г, о теории взаимосвязи ЧСС и продолжительности жизни [2]. Наблюдения за миром животных позволили установить, что у более мелких животных при более высоком уровне ЧСС наблюдалась меньшая продолжительность жизни, в то время как для крупных животных была характерна обратная за-

висимость [3]. Объяснением этого может служить тот факт, что коэффициент потери тепла пропорционально увеличивается с уменьшением массы тела (рисунок 1).

Однако эта теория была подвергнута критике, и выдвинуто предположение о том, что продолжительность жизни предопределяет энергетический обмен клеток [4]. Обнаруженная обратная взаимосвязь между продолжительностью жизни и ЧСС отражает феномен, согласно которому ЧСС является маркером скорости метаболизма и, соответственно, энергетических потребностей организма.

Очевидно одно: обратная линейная зависимость между ЧСС и продолжительностью жизни характерна для всех млекопитающих, кроме человека. Средняя продолжительность жизни человека, как известно, составляет ~ 80 лет, среднее значение ЧСС в популяции ~ 70 уд/мин. Причина, которая может объяснить отсутствие этой взаимосвязи у человека, вероятно, кроется в достижениях науки и медицины. Было показано, что ЧСС в покое, как правило, выше у людей со слабым физическим развитием и плохим общим состоянием здоровья [5]. В то же время, при низком уровне физического здоровья отмечается и более высокий уровень сердечно-сосудистой смертности.

Одним из первых, крупных, эпидемиологических исследований, в которых оценивалась роль ЧСС как ФР смертности, стало Фремингемское исследование. В результате анализа полученных данных, была установлена корреляция между ЧСС и сердечно-сосудистой смертностью при наблюдении за 5070 лицами, у которых отсутствовали заболевания сердца на момент включения в исследование [6].

В исследовании NHEFS (National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study) была установлена корреляция между ЧСС и развитием ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин и у женщин, а также ЧСС и смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смертности в мужской популяции [7]. Сходные данные были получены и в Goteborg Primary Prevention Study [8].

Результаты исследований последних десятилетий значительно расширили представления о роли ЧСС в патогенезе ряда заболеваний и позволили окончательно утвердить ЧСС в качестве предиктора продолжительности жизни.

Крупное исследование, посвященное изучению ЧСС в покое, как независимого ФР смертности в популяциях Европы и Азии, проводилось в три этапа, начиная с 1970-х годов [9-11].

В первой части этого исследования велось наблюдение за популяцией, состоящей из 19386 человек обоих полов в возрасте 40-69 лет. ЧСС определяли с помощью электрокардиограммы (ЭКГ); пациенты были разделены на 4 группы: ЧСС (I) < 60 уд/мин., ЧСС (II) – 60-80 уд/мин., ЧСС (III) – 81-100 уд/мин., ЧСС (IV) > 100 уд/мин.

Первым важным выводом этого исследования стало заключение о том, что в целом в популяции повышение ЧСС в покое является независимым предиктором смертности от не сердечно-сосудистых причин вне связи с возрастом и наличием артериальной гипертензии (АГ). Проведенный в дальнейшем анализ гендерных (межполовых) различий позволил установить, что ассоциация между ЧСС и показателем сердечно-сосудистой смертности характерна только для популяции мужчин, в то время как у женщин ЧСС не оказывала влияние на сердечно-сосудистую смертность (таблица 1). Выявленный феномен объясняли как возможными погрешностями в анализе, в связи с более низким уровнем сердечно-сосудистой смертности женщин в целом, так и большей значимостью АГ в качестве ФР. В любом случае для более четкого понимания установленных ассоциаций необходимо было продолжение начатых исследований.

Вторая часть исследования охватила выборку из 2533 мужчин Италии 40-69 лет; по сходным критериям определялась значимость ЧСС в структуре общей и сердечно-сосудистой смертности; дополнительно дизайн исследования был расширен за счет оценки факторов сердечно-сосудистого риска. Полученные результаты подтвердили ранее установленную взаимосвязь между ЧСС, уровнем общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых и других причин в популяции мужчин среднего возраста. Авторы определили, что при равноценности других ФР, риск летальности повышается на 50% при увеличении ЧСС на каждые 20 уд/мин., однако пороговое значение ЧСС определено не было [10].

В третьей части исследования участвовала японская популяция (n=8800) мужчин и женщин в возрасте > 30 лет. ЧСС в покое определяли при ЭКГ. Пациентов разделили на группы в зависимости от уровня ЧСС: < 60 уд/мин., 60-65 уд/мин., 66-73 уд/мин. и > 74 уд/мин. В этом исследовании детально анализировались ФР: альбумин сыворотки крови, гиперхолестеринемия, АГ, возраст, наличие СД, а также сопутствующие заболевания. Согласно результатам исследования были сделаны выводы о том, что в популяции мужчин среднего возраста (30-59 лет) в группе наиболее высокой ЧСС увеличивался риск:

- смертности вследствие сердечно-сосудистых причин – относительный риск (ОР) 2,55; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,22-5,31;

- общей смертности – ОР 1,45; 95% ДИ 1,06-2,00.

У женщин среднего возраста в группе наиболее высокой ЧСС увеличивался риск:

- смертности от не сердечно-сосудистых причин – ОР 2,41; 95% ДИ 1,04-5,59;

- общей смертности – ОР 1,94; 95% ДИ 1,26-3,01.

В общей популяции отмечена выраженная прямая корреляция между ЧСС в покое, ИБС и сердеч-

ной недостаточностью (СН), но зависимость с инсультом отсутствовала. Этой взаимосвязи не были подвержены в популяции лица > 60 лет, что, вероятно, связано с тем, что ЧСС в старшей возрастной группе подвергается влиянию различных предшествующих и ассоциированных заболеваний.

Результаты этого исследования положили начало изучению роли ЧСС в прогнозе ряда заболеваний. Было обнаружено, что уровень ЧСС коррелирует с повышенным риском ВС (исследование Paris Prospective Study) [35], с вероятностью разрыва атеросклеротической бляшки при средней ЧСС > 80 уд/мин. [36].

У пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) показатели внутрибольничной смертности и смертности в течение года после выписки также увеличились у лиц с повышенной ЧСС, причем особенно значимо это увеличение было у пациентов с ЧСС ≥ 90 уд/мин. Анализ зависимости между снижением ЧСС и снижением смертности у пациентов с СН показал, что прогноз у таких больных зависит от исходной ЧСС и ее снижения от этого уровня.

В рамках Фремингемского исследования было отмечено важное прогностическое значение ЧСС у больных АГ. При анализе данных 4530 пациентов > 36 лет показано, что общая смертность возрастает более чем в 2 раза с увеличением ЧСС на каждые 40 уд/мин., независимо от других факторов сердечно-сосудистого риска. Высокая ЧСС является не просто индикатором заболевания, а может расцениваться как независимый ФР сердечно-сосудистой смертности у больных АГ.

Несмотря на то, что накоплено достаточно знаний, позволяющих расценивать ЧСС как независимый ФР смертности, учитывая особую значимость ЧСС в патогенезе ИБС, проведено дополнительное исследование [12]; цель его состояла в том, чтобы определить прогностическое значение ЧСС в покое у пациентов с ИБС. Были проанализированы данные 24913 больных обоего пола, среднего возраста, которым выполняли коронарную ангиографию при подозрении на наличие ИБС. При включении пациентам измерялась ЧСС в покое исходно (по данным измерения пульса на лучевой артерии в течение 60 с в положении сидя). Пациенты были разделены на группы в зависимости от уровня ЧСС: < 62 уд/мин., 63-70 уд/мин., 77-82 уд/мин., и > 83 уд/мин. Полученные результаты стали ярким свидетельством прогностической значимости ЧСС в покое независимо от других ФР у пациентов с ИБС. Больные с более высокой ЧСС в покое имели более высокий риск общей и сердечно-сосудистой смертности, их чаще повторно госпитализировали по поводу ССЗ, включающих стенокардию и застойную СН. В отличие от предыдущих исследований, повышенный риск общей смертности имел место во всех проанализированных подгруппах вне зависимости от пола и возраста: у мужчин и женщин, пожилых (> 65 лет) и молодых пациентов, боль-

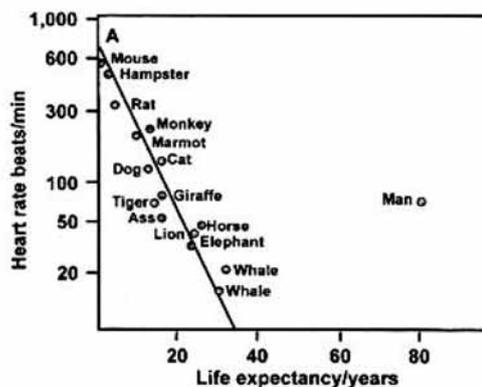


Рис. 1 Зависимость между ЧСС и продолжительностью жизни у млекопитающих (Н. Levin, 1997).

ных АГ и с нормальным артериальным давлением (АД), лиц с избыточным и нормальным весом, у пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) > 50% или < 50%, у больных, принимавших или не принимавших β -адреноблокаторы (β -АБ).

Таким образом, у больных ИБС ЧСС в покое является независимым ФР общей и сердечно-сосудистой смертности. Высокая ЧСС в покое также является значимым предиктором нефатальных сердечно-сосудистых событий (таблица 1). Являясь доступным и легко воспроизводимым параметром, ЧСС имеет важное значение в популяции пациентов с ИБС, а результаты представленных исследований могут служить основанием для применения терапевтических стратегий, направленных на снижение ЧСС с целью первичной профилактики ССЗ и смертности у больных ИБС.

Был проведен анализ влияния частоты пульса на смертность от ССЗ и общую смертность в выборке российских мужчин и женщин [38]; в анализ включены 10109 мужчин и 4668 женщин в возрасте ≥ 35 лет; продолжительность наблюдения составила в среднем 18 и 16 лет, соответственно. Результаты анализа показали, что даже после коррекции на все учтенные факторы лица с ЧСС > 80 уд/мин. имели достоверно более высокий риск как общей смертности для мужчин и женщин (ОР 1,29, ДИ 1,17-1,41 и ОР 1,30, ДИ 1,05-1,61, соответственно), так и сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,31, ДИ 1,15-1,50 и ОР 1,63, ДИ 1,19-2,34) по сравнению с обследованными с ЧСС < 60 уд/мин. При сравнении выживаемости мужчин оказалось, что лица с ЧСС > 80 уд/мин. живут на 7 лет меньше, чем с ЧСС < 60 уд/мин. Аналогичный показатель у женщин составил 3,2 года, соответственно. Связь между ЧСС и смертностью была особенно сильной при ЧСС > 80 уд/мин.

Таким образом, в настоящий момент получено достаточно доказательств неблагоприятного влияния повышения ЧСС на прогноз больных ИБС, перенесших ИМ [13] и у пожилых [14]. Это делает необходимым использование лекарственных препаратов, способных снижать ЧСС, в терапии больных ССЗ.

Таблица 1

ОР сердечно-сосудистой смертности в зависимости от уровня ЧСС у мужчин [9]

Группа	Показатели ЧСС	ОР сердечно-сосудистой смертности	ДИ 95%
ЧСС I	< 60 уд/мин.		
ЧСС II	60-80 уд/мин.	1,35	1,01-1,80
ЧСС III	81-100 уд/мин.	1,44	1,04-2,00
ЧСС IV	> 100 уд/мин.	2,18	1,37-3,47

Ивабрадин – первый препарат, специфически снижающий ЧСС, является ингибитором ионных токов I_f избирательного и специфического действия, уменьшающих скорость медленной спонтанной диастолической деполяризации. Снижая ЧСС, ивабрадин снижает потребность миокарда в кислороде (O_2) и повышает доставку O_2 к миокарду, что определяет показания к его назначению при стенокардии напряжения. Селективность действия на ЧСС в отсутствие отрицательного инотропного эффекта позволяет сохранить сократимость миокарда, что особенно актуально в отношении пациентов с систолической дисфункцией [15].

Принципиально новый механизм действия, обеспечивающий селективное влияние препарата на синусовый узел (СУ), создает предпосылки широкого использования препарата у пациентов с ССЗ, нуждающихся в снижении ЧСС.

Какими детерминантами определяется ЧСС в физиологических условиях?

Известно, что первичным пейсмейкером у млекопитающих является СУ, где происходит генерация импульса, последующее распространение которого в виде волны возбуждения на миокард предсердий и желудочков приводит к сокращению миокарда.

СУ имеет форму капли размером 7–20 мм в длину и представляет собой скопление специализированных клеток, расположенное в верхнем правом предсердии в области впадения верхней полой вены. Специализированная ткань неоднородна по своему составу: ближе к центру узла располагаются мелкие клетки, плохо дифференцированные. Эти центральные клетки узла являются первичным пейсмейкером. По направлению к периферии узла клетки изменяются – они становятся крупнее и имеют уже более выраженную дифференциацию клеточных структур. Клетки третьего типа расположены по всему узлу и носят название «паукообразных», роль этого типа клеток окончательно не ясна, считают, что их структура позволяет клеткам облегчать электрическое взаимодействие между соседними участками, т.е. действовать при проведении электрической волны [16].

Электрофизиологической составляющей клеток СУ является фаза медленной спонтанной диастолической деполяризации, которая обеспечивает «функцию часов» в работе СУ. Для центрально расположенных мелких клеток узла характерен более низкий мембранный потенциал покоя и более медленная

фаза спонтанной диастолической деполяризации по сравнению с более крупными периферическими клетками. Иными словами для мелких клеток характерно более медленное повышение потенциала действия, что обусловлено различием в экспрессии ионных каналов, – преобладанием тока Ca^{2+} внутрь клетки в фазу деполяризации. Ближе к периферии увеличивается экспрессия Na^+ каналов, что приводит к формированию более быстрого и высокого потенциала действия.

Неоднородное распределение экспрессии ионных каналов в различных регионах СУ позволяет первичному пейсмейкерному участку «путешествовать» в зависимости от возникающих условий. Таким образом, активация и подавление отдельных каналов не вызывает подавления активности всего узла, а лишь позволяет первичному пейсмейкерному участку переместиться в тот регион узла, где эти каналы играют менее значимую роль. Т.е. различия в строении клеток СУ, наряду с особенностями функционирования ионных токов, являются ключевым фактором безопасности узла, которые затрудняют его остановку.

Какие же ионные токи участвуют в функционировании СУ? В настоящее время идентифицированы, по крайней мере, 10 ионных токов, участвующих в формировании потенциала действия СУ [17,18].

Известно, что для ритмической активности в клетках СУ необходимы 2 основных тока – не зависящий от времени ток из клетки и входящий Ca^{2+} ток. В то же время, малые токи, могут в корне изменять частоту импульсов СУ. Вероятно, заложенный природой смысл существования малых токов состоит в том, что они обеспечивают определенный резерв, препятствующий остановке его работы, что является очень важным фактором безопасности.

Таким образом, функционирование пейсмейкеров поддерживается множеством различных токов, и при нарушении какого-либо звена этой системы в игру вступают другие составляющие. Например, избыточный гиперполяризующий ток K^+ из клетки может быть нейтрализован входящим I_f пейсмейкерным током и входящим током Ca^{2+} по L-типу кальциевых каналов.

Впервые пейсмейкерные входящие токи были идентифицированы в 1979г [37]. Эти токи обладали необычными свойствами: прежде всего активацией при гиперполяризации клеточной мембраны. В те времена активированные гиперполяризацией, входящие токи были непонятным явлением, они получили название «funny» I_f токи (странные). Похожие токи

были обнаружены в нейронах и клетках сетчатки и названы активируемыми гиперполяризацией токами I_f [19].

В чем особенность этих каналов? К ним относятся, во-первых, способность к активации в период гиперполяризации клеточной мембраны, а не в период деполяризации, что характерно для K^+ -токов. Во-вторых, активизация под воздействием циклических нуклеотидов вследствие прямого связывания с циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ) (а не путем фосфорилирования каналов) и, в-третьих, наличие проницаемости как для ионов Na^+ , так и для ионов K^+ . В конце 90-х годов было показано, что f -каналы состоят из 4 трансмембранных субъединиц. Эти субъединицы формируют пору, через которую положительно заряженные ионы могут проникать в клетку [20]. f -каналы относятся к семейству каналов HCN (hyperpolarization-activated cation channel) – семейству ионных каналов, активируемых гиперполяризацией; основными свойствами этих ионных каналов являются активация гиперполяризацией и модификация циклическими нуклеотидами.

Ключевым механизмом, через который вегетативная нервная система (ВНС) осуществляет регуляцию ЧСС, является модуляция I_f тока через цАМФ. Это происходит следующим образом: медиатор адренергических синапсов, норадреналин, за счет стимуляции активности аденилатциклазы и выработки цАМФ, увеличивает I_f -ток; цАМФ действует непосредственно на f -канал и способствует его открытию за счет смещения мембранного потенциала к более положительному значению. Медиатор парасимпатического отдела ВНС ацетилхолин, напротив, подавляет выработку цАМФ, тем самым смещая мембранный потенциал в сторону отрицательных значений и снижая вероятность открытия f -каналов [21].

Несмотря на очевидность влияния I_f токов на пейсмейкерные функции, степень их важности в контроле ЧСС являлась предметом горячих споров. И если одни исследователи утверждают, что I_f токи несут исключительную ответственность за пейсмейкерную активность [26], то другие полагают, что I_f токи играют лишь незначительную роль.

Решением этой дилеммы стали результаты клинических исследований лекарственных препаратов, специфически и селективно подавляющих I_f токи. Было показано, что ивабрадин (Кораксан®, Лаборатории Сервьё, Франция) – первый селективный ингибитор I_f тока в терапевтических концентрациях снижает ЧСС на 10-15 уд/мин. Поскольку ивабрадин (Кораксан®) в терапевтических концентрациях обладает селективным действием в отношении I_f токов, можно предположить, что I_f токи действительно участвуют в контроле ЧСС.

ЧСС как цель терапии

Данные эпидемиологических исследований подтверждают благоприятное прогностическое значение снижения ЧСС у пациентов с ССЗ, и, прежде

всего, у больных ИБС. Какие эффекты опосредуются через снижение ЧСС?

- ЧСС – ключевой фактор, определяющий потребление O_2 миокардом, снижение этого показателя благоприятно повышает ишемический порог;
- ЧСС является основным определяющим фактором времени диастолического наполнения. Кровенаполнение коронарных артерий (КА) происходит во время диастолы желудочков, поэтому увеличение продолжительности диастолы желудочков будет увеличивать коронарную перфузию [15];
- ЧСС, вероятно, участвует в патогенезе коронарного атеросклероза, что было подтверждено рядом исследований на экспериментальных моделях животных [22].

Все это позволяет выделить снижение ЧСС в качестве стратегически важной цели терапии ССЗ, прежде всего, при ИБС.

С электрофизиологической точки зрения существуют четыре пути снижения ЧСС за счет:

- удлинения периода реполяризации потенциала действия;
- снижения величины максимального диастолического потенциала;
- смещения порогового значения потенциала действия на более положительный уровень;
- уменьшения скорости медленной спонтанной диастолической деполяризации [23].

Ивабрадин: предпосылки создания, механизм действия

Исследования по созданию инновационного препарата, направленного исключительно на снижение ЧСС, начались достаточно давно. В 1949г был описан механизм действия вератрамина [24]. В последующем, при дальнейшем поиске ЧСС-снижающих препаратов, был разработан антагонист кальциевых каналов (АК) верапамил, который стал основой для синтеза фалипамила и позже затебрадина. При изучении фармакодинамических свойств этих бензолактамных производных верапамила было выявлено наличие у них специфического брадикардического действия. Эти препараты снижали степень выраженности синусовой тахикардии в эксперименте на животных и в клинических исследованиях; при этом влияние на системную гемодинамику или инотропный статус миокарда зарегистрировано не было.

Затебрадин оказался более перспективным препаратом по специфичности и продолжительности действия, чем фалипамил. Основное его отличие заключалось в способности снижать спонтанную ЧСС, благодаря прямому действию на скорость синоатриального проведения, через селективное ингибирование пейсмейкерного тока I_f . Дальнейшие исследования показали, что затебрадин снижал ЧСС в той же степени, что и пропранолол, и обеспечивал наличие антиишемического эффекта при применении его на экспериментальных моделях миокардиальной ишемии при полном отсутствии отрицатель-

ного инотропного эффекта. В более поздних исследованиях обнаружено, что в дозах, клинически значимых для снижения ЧСС, затебрадин увеличивал продолжительность интервала QT на ЭКГ. При последующем изучении было установлено, что затебрадин способен блокировать не только ионный ток I_f , но оказывать ингибирующее действие на $I_{Ca,T}$, $I_{Ca,L}$ и I_{Kr} токи в клинически значимых «брадикардических» концентрациях. Таким образом, достижение отрицательного хронотропного эффекта препарата сопровождалось удлинением интервала QT, что, как известно, может спровоцировать развитие потенциально фатальной желудочковой тахикардии типа *torsades de pointes*.

Необходим был селективный блокатор I_f тока, который бы оказывал «чистый» отрицательный хронотропный эффект при отсутствии влияний на другие электрофизиологические свойства миокарда [1]. Был разработан ивабрадин, препарат специфически связывающийся с f-каналами клеток СУ, обеспечивающий снижение ЧСС. В эксперименте с использованием метода регистрации трансмембранных токов в клетках синоатриального (СА) узла было выявлено, что ивабрадин дозозависимо блокирует f-каналы. Причем, при закрытых каналах никакого связывания не отмечалось, в то время как при нарастании отрицательного значения потенциала действия проявлялась способность препарата к ингибированию канала.

Было высказано предположение, что ивабрадин должен проникнуть в пору канала до связывания с блокирующим участком, но способен препарат достичь этого участка только в том случае, если канал находится в открытом состоянии (рисунок 2). После этого ивабрадин подавляет I_f ток, что и обеспечивает его эффективность в снижении ЧСС [25]. Анализ специфических свойств связывания препарата с f-каналами привели к концепции «зависимой терапевтической полезности», клиническое значение которой заключается в том, что чем чаще открываются каналы, тем выше уровень связывания ивабрадина. Таким образом, эффективность ивабрадина возрастает при увеличении ЧСС, т.е. именно тогда, когда ее снижение особенно необходимо [26].

Существуют данные о проведении исследований и других препаратов этой группы (цилобрадина, ZD 7288), однако, в настоящий момент информация об их дальнейшей разработке отсутствует [1].

Фармакокинетика ивабрадина

Ивабрадин обладает линейной фармакокинетикой при приеме *per os*. После перорального приема отмечается быстрое всасывание. Пиковая концентрация в плазме крови достигается через ~ 1-1,5 часа, независимо от дозы препарата.

Биодоступность при приеме *per os* приближается к 40%, независимо от дозы. Проникновение через интерстициальный барьер происходит пассивно; средний объем распределения препарата у пациентов ~

1,4 л/кг; связывание с белками плазмы ~ 70%, независимо от концентрации препарата в плазме, а соотношение кровь/плазма ~ 0,7; средняя концентрация в плазме при достижении равновесного состояния — 10 мг/мл.

Ивабрадин подвергается активному метаболизму, всего идентифицировано 22 метаболита. Менее 10% дозы, принятой *per os*, обнаруживают в моче в неизменном виде. Основной путь метаболизма — система цитохрома, фермент CYP3A4.

Многочисленные исследования лекарственных взаимодействий показали, что ивабрадин не подавляет другие субстраты с участием CYP3A4. Воздействие мощного ингибитора CYP3A4, кетоконазола влияет на метаболизм ивабрадина, повышая *S*_{max} и период полувыведения ивабрадина. Таким образом, на пике физической нагрузки (ФН) увеличивается максимальное снижение ЧСС, при этом интервал QT остается неизменным. Наоборот, взаимодействие между ивабрадином и CYP3A4 уменьшает площадь под кривой (AUC — *area under curve*) концентрации препарата в плазме, но не влияет на ЭКГ параметры.

Время полувыведения ивабрадина *in vivo* в условиях постоянного приема составляет ~ 2 часов. Ивабрадин быстро выводится, главным образом в виде метаболитов, в равной степени присутствующих в моче и фекалиях. Не отмечается накопления препарата в состоянии равновесной концентрации, которая достигается в течение 24 часов.

Применение ивабрадина в эксперименте: гемодинамические эффекты

Все существующие на сегодняшний день препараты, обладающие антиангинальным и антиишемическим действиями, наряду с высокой эффективностью в лечении стенокардии имеют ряд побочных эффектов, что значительно ограничивает их использование в клинике. К таким лимитирующим факторам относятся развитие гипотонии на фоне лечения, снижение эффективности при длительном применении, отрицательный инотропный эффект препаратов с уменьшением сократительной функции миокарда и возможное сужение КА.

Ивабрадин разрабатывался как альтернатива существующим антиангинальным препаратам. Благодаря селективному и избирательному действию на СУ, ивабрадин, как было показано в эксперименте, дозозависимо снижал ЧСС как в покое, так и при максимальной ФН без изменения среднего АД [27].

При внутривенном введении собакам ивабрадина с постепенным повышением доз наблюдалось одновременное снижение ЧСС и укорочение длительности систолы, что увеличивало длительность диастолы [28]. В исследовании, при сравнении действия ивабрадина и пропранолола с физиологическим раствором на КА, было показано, что в отличие от пропранолола, ивабрадин оказался способен сохранять такое же увеличение среднего диаметра КА на фоне ФН, какое отмечалось при использовании физиоло-

гического раствора. В то время как пропранолол поддерживал стойкую вазоконстрикцию, и, следовательно, увеличивал резистентность (резистивность) КА, значительно уменьшая скорость коронарного кровотока. На фоне применения ивабрадина влияния на коронарный кровоток зарегистрировано не было. Это означает, что на фоне терапии ивабрадином, сохраняется способность мелких и средних сосудов к расширению при любом уровне ФН, что позволяет обеспечить адекватную перфузию эндокарда [29].

В отличие от недигидропиридиновых АК и β -АБ, ивабрадин не оказывает значительного влияния на сократимость миокарда, как в покое, так и при ФН. При сравнительном исследовании системных гемодинамических свойств ивабрадина и пропранолола в эксперименте, было показано, что селективный блокатор ионного тока I_f ивабрадин сохраняет давление в ЛЖ в покое и не влияет на повышение давления в ЛЖ при ФН, в то время как пропранолол вызывает выраженное уменьшение давления в ЛЖ в покое и значительно ограничивает повышение давления в ЛЖ при адаптации миокарда к ФН. На основании этих данных был сделан вывод о сохранении сократительной функции миокарда на фоне терапии ивабрадином [27].

Антиишемические свойства ивабрадина в эксперименте оценивались по способности препарата снижать потребление O_2 миокардом и улучшать регионарную сократимость. В первом случае потребление O_2 миокардом анализировали с помощью определения разницы между насыщением крови O_2 в аорте и коронарном синусе. Обнаружено, что ивабрадин дозозависимо уменьшал потребление O_2 миокардом и не влиял на соотношение доставки/потребления O_2 и, следовательно, сохранял способность КА к дилатации [30].

В нескольких экспериментальных работах на моделях ишемии была продемонстрирована способность ивабрадина уменьшать ишемическое повреждение миокарда. Сравнялось действие ивабрадина и пропранолола на ишемизированный миокард на экспериментальной модели, имитирующей фиксированное сужение передней КА. Кровоток в этой модели был ограничен только в той степени, которая была необходима для развития региональной ишемии во время ФН, что подтверждалось снижением сегмента ST и нарушением сократительной функции миокарда. И ивабрадин, и пропранолол снижали ЧСС и уменьшали степень снижения сегмента ST. В том же эксперименте было показано, что ивабрадин значительно улучшал региональную сократимость миокарда в зоне кровоснабжения экспериментально суженной КА [27].

Ивабрадин в лечении стабильной стенокардии

Основным патофизиологическим субстратом стенокардии, как известно, является преходящая ишемия миокарда, которая рассматривается как результат дисбаланса между потребностью миокарда в



Рис. 2 Механизм действия ивабрадина (Кораксана®).

O_2 и его доставкой. Сердечная мышца, в отличие от скелетных мышц, не может существовать в условиях недостаточного кровотока в период стресса, что клинически проявляется появлением характерных болей загрудинной локализации.

Таким образом, первичная цель лечения таких пациентов состоит в снижении выраженности и частоты возникновения ангинозных приступов без снижения ежедневной активности, в увеличении толерантности к ФН, и, как следствие, в улучшении качества жизни. Это может быть достигнуто путем снижения потребности миокарда в O_2 и улучшения коронарного кровотока. Ивабрадин обладает рядом гемодинамических эффектов, опосредуемых через уменьшение ЧСС – основной механизм действия препарата. Прежде всего, уменьшение ЧСС снижает потребность миокарда в O_2 , а удлинение диастолы улучшает коронарную перфузию. Описана роль повышения ЧСС в прогрессировании коронарного атеросклероза [22]. Воздействие на основные факторы патогенеза стенокардии, наряду с доказанной антиишемической эффективностью в эксперименте и уникальным механизмом действия создали предпосылки к проведению крупных клинических исследований препарата у больных стабильной стенокардией.

Эффективность и безопасность применения ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией оценивались в ряде контролируемых исследований.

Первым из них стало двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, в котором участвовали 360 пациентов. Основная цель проекта заключалась в оценке антиангинального и антиишемического эффектов у больных стабильной стенокардией на фоне терапии различными дозами ивабрадина [31].

Дизайн исследования. Пациенты были рандомизированы на четыре терапевтические группы, лечившиеся ивабрадином в дозе (2,5; 5 или 10 мг 2 раза в сутки) или плацебо в течение двух недель. После которых начинался открытый период приема ивабрадина (10 мг 2 раза в сутки) и дальнейшая рандомизация на 2 группы: продолжающую прием ивабрадина в дозе 10 мг 2 раза в сутки или прекращающую прием препарата и принимающую плацебо в течение 1 недели.

Столь сложный дизайн исследования был выбран не случайно: во-первых, это позволяло оценить эффективность и переносимость терапии ивабради-

ном в сравнении с плацебо, во-вторых, оценить эффективность и переносимость различных доз препарата, и, в-третьих, проанализировать эффект препарата после прекращения лечения и вероятность развития синдрома отмены.

Критерии эффективности. Критериями оценки эффективности были показатели нагрузочных проб: время до развития снижения сегмента ST на 1 мм и время до возникновения лимитирующего приступа стенокардии во время теста с ФН, который проводили в строго определенное время на фоне минимальной концентрации препарата в крови (через 12 часов после приема последней дозы). В дополнение, во время исследования анализировали изменения параметров теста с ФН, включая время до возникновения приступа стенокардии.

Оценка безопасности. Безопасность препарата оценивали по сообщениям о нежелательных явлениях, показателям функционирования жизненно важных органов, регистрации кардиоваскулярных событий (артериальное давление во время нагрузочных тестов, ЭКГ в покое), по результатам 24-часового холтеровского мониторирования и лабораторным анализам.

Антиишемическая эффективность. Во всех терапевтических группах, получавших ивабрадин в дозе 10 мг 2 раза в сутки, отмечено дозозависимое снижение ЧСС в покое и на фоне ФН на 15 и 14 уд/мин., соответственно, в сравнении с плацебо. Снижение ЧСС сопровождалось значительной линейной дозозависимой антиишемической и антиангинальной эффективностью препарата. Эти параметры оценивались по увеличению времени до появления 1 мм депрессии сегмента ST по данным ЭКГ и времени до возникновения лимитирующей стенокардии при пробе с ФН на фоне минимального уровня концентрации ивабрадина в крови.

Подтверждение антиишемической эффективности ивабрадина также было получено и по другим параметрам теста с ФН: времени до возникновения приступа стенокардии, общему увеличению объема выполненной работы или снижению величины двойного произведения (ДП) = ЧСС • АД.

Во второй части исследования, когда все пациенты получали ивабрадин в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение 3 месяцев, у больных сохранялось улучшение самочувствия, достигнутое на фоне приема ивабрадина в течение первого двойного слепого периода, что свидетельствует о сохранении антиишемической и антиангинальной эффективности препарата в течение длительного времени.

Благоприятный эффект наблюдался и при переводе пациентов, принимавших в двойном слепом периоде плацебо, на ивабрадин в открытом периоде исследования. В последней двойной слепой фазе исследования с отменой препарата и назначением плацебо пациенты в течение недели принимали ивабрадин или плацебо с целью оценки эффектов после прекра-

щения терапии. У пациентов, продолжавших получать исследуемый препарат, антиангинальный и антиишемический эффекты, достигнутые ранее в открытой фазе исследования на фоне терапии ивабрадином, сохранялись и в третьей фазе. Однако у пациентов, принимавших плацебо, значительно ухудшились параметры теста с ФН. На фоне терапии ивабрадином значительно уменьшилась частота ангинозных приступов, которые самостоятельно регистрировали пациенты, и потребность в нитратах в сравнении с плацебо.

Переносимость ивабрадина. Единственным побочным эффектом были зрительные симптомы, частота возникновения которых составила ~ 15% у пациентов, принимавших ивабрадин в дозе 10 мг 2 раза в сутки, и < 2% у пациентов в группах, лечившихся 2,5 и 5 мг ивабрадина. Эти симптомы проявлялись проходящими вспышками яркости в ограниченных полях зрения, отчасти связанными с изменениями интенсивности света. Эти зрительные симптомы были незначительными и относительно хорошо переносились; только 1% пациентов выбыл из исследования из-за их развития. Все зрительные симптомы были полностью обратимы и купировались после прекращения приема препарата [32].

Это первое крупное исследование позволило сделать важные выводы в отношении роли ивабрадина в лечении стенокардии:

- ивабрадин обладает высокой антиишемической и антиангинальной эффективностью и хорошей переносимостью;
- терапия ивабрадином не приводит к развитию толерантности;
- прекращение лечения не сопровождается развитием синдрома отмены.

После получения первых результатов клинической эффективности ивабрадина в сравнении с плацебо, были инициированы два исследования сравнительной эффективности препарата с лекарственными средствами, рекомендованными для лечения стенокардии: β-АБ атенололом и АК амлодипином. Цель этих исследований заключалась в том, чтобы сравнить антиишемическую и антиангинальную эффективность ивабрадина с β-АБ, препаратом первого ряда в лечении стенокардии, и АК, его существующей альтернативе, что позволило бы определить место ивабрадина в терапии стенокардии напряжения.

Исследование INITIATIVE (The (The randomized double-blind INternatIonal TrIAI on the Treatment of angina with IVabradinE versus atenolol)

Результаты второго крупного клинического исследования по применению ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией выявили, что ивабрадин был, по крайней мере, не менее эффективен, чем атенолол [33]. Рандомизированное, двойное слепое, международное, контролируемое исследование в параллельных группах INITIATIVE проводили с целью сравнительной оценки антиишемической и антиан-

гинальной эффективности ивабрадина и атенолола в большой популяции больных стенокардией напряжения.

Дизайн исследования. В исследование были включены 939 пациентов со стабильной стенокардией, которые в течение 4 месяцев получали ивабрадин или атенолол. Согласно дизайну исследования, пациенты были рандомизированы на три группы – первые две группы принимали ивабрадин по 5 мг 2 раза в сутки, третья группа – атенолол 50 мг/сут. в течение 1 месяца. В последующем дозы увеличивались: доза ивабрадина до 7,5 мг 2 раза в сутки или 10 мг 2 раза в сутки в первых двух группах, доза атенолола до 100 мг/сут. в третьей группе, и лечение продолжалось еще в течение 3 месяцев. Результаты оценивали на 4 месяце исследования. В период минимальной и максимальной концентрации препарата в крови использовали тест с ФН – тредмил-тест.

Результаты исследования. Уже через месяц от начала терапии в группе атенолола и в группе ивабрадина, была отмечена эффективность терапии ивабрадином по сравнению с атенололом в виде повышения общей продолжительности ФН. Стандартизированное различие было 6,7 с в пользу ивабрадина. Показатель общей продолжительности ФН был основным критерием антиишемической эффективности и оценивался при выполнении пробы на минимуме концентрации препаратов в крови. Определялись и другие параметры теста с ФН. К ним относились время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм, изменения параметров нагрузочного теста при максимальном уровне концентрации препарата в крови и частота приступов стенокардии; эти показатели также имели тенденцию в пользу ивабрадина.

Через 4 месяца терапии общая продолжительность ФН при выполнении теста с ФН увеличилась на 86,8 и 91,7 с в группах, принимавших ивабрадин в дозах 7,5 и 10 мг 2 раза в сутки, соответственно, и на 78,8 с в группе атенолола в дозе 100 мг/сут. Скорректированные различия в пользу ивабрадина по сравнению с атенололом составили 10,3 и 15,7 с для 7,5 мг и 10 мг 2 раза в сутки, соответственно.

Полученные результаты подтверждались и другими параметрами теста с ФН; время до возникновения лимитирующего приступа стенокардии; время до начала приступа стенокардии; время до депрессии сегмента ST на 1 мм.

Антиангинальная эффективность. Антиангинальная эффективность оценивалась по частоте возникновения приступов стенокардии и потребности в короткодействующих нитратах. Ивабрадин на две трети снижал частоту приступов стенокардии. Потребность в нитратах короткого действия уменьшилась на три четверти.

Переносимость. Частота возникновения побочных эффектов была низкой и сопоставимой в обеих терапевтических группах. Оба лекарственных препарата обладали хорошей переносимостью. В группе,

лечившихся ивабрадином, частота появления зрительных симптомов была сходной с результатами предыдущего исследования.

Результаты проведенного исследования позволили позиционировать следующие дополнительные выводы:

- ивабрадин обладает сопоставимой антиишемической эффективностью с β -АБ атенололом;
- ивабрадин продемонстрировал улучшение всех параметров нагрузочных тестов в сравнении с атенололом.

Было проведено сравнительное, 3-месячное, рандомизированное, контролируемое, двойное слепое, мультицентровое исследование антиангинальной и антиишемической эффективности I_f ингибитора ивабрадина в сравнении с амлодипином в режимах монотерапии у больных стабильной стенокардией [34]. В исследовании участвовали 1135 пациентов с документально подтвержденной ИБС и стабильной стенокардией. После предварительного периода, в течение которого все препараты были заменены на плацебо, пациенты были рандомизированы на группы, получавшие ивабрадин в дозе 7,5 мг 2 раза в сутки и 10 мг 2 раза в сутки, и амлодипин в дозе 10 мг 1 раз в сутки.

Антиишемическая и антиангинальная эффективность и переносимость терапии оценивались по тем же критериям, что и в исследовании INITIATIVE. Общая продолжительность ФН при минимальном уровне концентрации препарата повышалась во всех терапевтических группах (ивабрадин 7,5 мг дважды в сутки, ивабрадин 10 мг дважды в сутки, амлодипин 10 мг однократно), что подтвердило эффективность ивабрадина в сравнении с амлодипином.

Основное отличие группы ивабрадина заключалось в более низкой ЧСС и величине ДП в покое и при максимальной ФН. При оценке антиангинальной эффективности препаратов отмечено снижение количества приступов стенокардии на две трети и уменьшение потребности в нитратах короткого действия в 2 раза во всех терапевтических группах. Частота нежелательных побочных эффектов была низкой, и оба терапевтические режима показали высокую переносимость. Наиболее частым побочным эффектом в группе ивабрадина было возникновение зрительных симптомов; эти побочные эффекты были умеренными и спонтанно исчезали в ходе терапии. У пациентов, лечившихся амлодипином, отмечено появление отеков лодыжек, приведших в некоторых случаях к отмене препарата. Результаты этого исследования позволили заключить, что ивабрадин обладает не меньшей эффективностью, чем АК амлодипин, в устранении симптомов стенокардии и улучшении параметров теста с ФН.

Таким образом, в этих трех крупных исследованиях было показано, что ивабрадин, наряду с благоприятным профилем переносимости, обладает значительной антиангинальной и антиишемической эффективностью, по крайней мере, не худшей,

чем у существующих в настоящий момент препаратов для лечения стенокардии: β -АБ и АК. Это, во-первых, подтверждает правильность концепции специфического и селективного ингибирования I_f токов, как основы терапевтической стратегии в лечении больных ИБС и стабильной стенокардией, и, во-вторых, позволяет рассматривать препарат как альтернативу существующим антиангинальным средствам в случае наличия к ним противопоказаний или развития серьезных побочных эффектов на фоне стандартной терапии. Очевидно, что при наличии у пациентов бронхообструктивных заболеваний и болезней периферических сосудов, при развитии побочных эффектов на фоне терапии β -АБ, а также в случае снижения АД и сократительной функции миокарда на фоне терапии АК, ивабрадин становится препаратом выбора. Селективное воз-

действие на ЧСС без влияния на другие электрофизиологические и гемодинамические компоненты наряду с благоприятным профилем переносимости позволяют рекомендовать препарат для лечения этой категории больных. Однако высокая прогностическая значимость снижения ЧСС у пациентов с ССЗ, наряду с полученными доказательствами эффективности препарата у пациентов со стенокардией, диктуют необходимость дальнейшего изучения роли ивабрадина в лечении ССЗ.

Новый взгляд на ЧСС как предиктор прогноза выживаемости больных объясняет практическое значение проведения дальнейших исследований по определению тактики ведения пациентов с высокой ЧСС, а также установления новых нозологических ниш для селективного и специфического ингибитора I_f тока ивабрадина (Кораксана®) в лечении ССЗ.

Литература

1. Bramah N Singh Morbidity and Mortality in Cardiovascular Disorders: Impact of Reduced Heart Rate. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6(4): 313-31.
2. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *JACC* 1997; 30: 1104-6.
3. R. Ferrari Editorial: heart rate. *Eur Heart J* 2003; (Suppl 5): G1-2.
4. Azbel MY. Universal biological scaling and mortality. *Proc natl Acad Sci USA* 1994; 91: 12453-7.
5. Kannel W, Wilson P, Blaie S. Epidemiologic assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease. *Am Heart J* 1985; 109: 876-85.
6. Gillman M, Kannel W, Belanger A, et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148-54.
7. Gillum R, Makuc D, Feldman J. Pulse rate, coronary heart disease, and death: The NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am Heart J* 1991; 121: 172-7.
8. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1986; 7: 279-88.
9. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, et al. influence of heart rate on mortality in French population – role of age, gender and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33: 44-52.
10. Seccareccia F, Pannozzo F, Dima F, et al. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS project. *Am J Public Health* 2001; 91: 1258-63.
11. Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, et al. NIPPONDATA80 Research Group. Resting heart rate and cause-specific death in a 16,5-year cohort study of the Japanese general population. *Am Heart J* 2004; 147: 1024-32.
12. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 867-74.
13. Hjalmarson A, Gilpin E, Kjekshus J, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65: 547-53.
14. Benetos A, Thomas F, Bean K, et al. Resting heart rate in older people: a predictor of survival to 85. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 284-5.
15. DiFrancesco D, Camm A. Heart rate Lowering by Specific and Selective I_f Current Inhibition with Ivabradin. *Drugs* 2004; 64(16): 1757-65.
16. Boyett MR, Honjo, Kodama I. The sinoatrial node a heterogeneous pacemaker structure. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 658-87.
17. Shattock MJ. The initiation of the heart beat. *Eur Heart J* 1999; (Suppl H): H11-7.
18. Boyett MR, Harrison SM, Janvier NC, et al. A list of vertebrate cardiac ionic currents: nomenclature, properties, function and clinical equivalents. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 455-81.
19. Pape HC. Queer current and pacemaker: the hyperpolarization-activated cation current in neurons. *Ann Rev Physiol* 1996; 58: 299-327.
20. Zagotta WN, Olivier NB, Black KD, et al. Structural basis for modulation and agonist specificity of HCN pacemaker channels. *Nature* 2003; 425: 200-5.
21. Lenfant J, Bois Patrick. Selective and Specific I_f inhibition in cardiovascular disease edited by Bramah N.Singh and Paul M.Vanhoutte. Lippincott Williams and Wilkins, 2003.
22. Beere P, Glagov S, Zarins C. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984; 226: 180-2.
23. Thollon C, Cambarrat C, Vian J, et al. Electrophysiological effect of S 16257, a novel sinoatrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparation: comparison with UL-FS49. *Br J Pharmacol* 1994; 112: 37-42.
24. Krayer O. Veratramine an antagonist to the cardioaccelerator of epinephrine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 70: 631-8.
25. Bucchi A, Baruscotti M, DiFrancesco D. Current-dependent block of rabbit sino-atrial node I_f channels by ivabradin. *J Gen Physiol* 2002; 120: 1-13.
26. DiFrancesco D. I_f current inhibitors: properties of drug channel interaction. In: Fox K, ed. Selective and Specific I_f channel Inhibition in Cardiology. London, UK: Science Press Ltd; 2004: 1-13.
27. Vilaine JP, Bidouard JP, Lesage L, et al. Anti-ischemic effects of ivabradin, a selective heart-rate reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42: 688-96.
28. Monnet X, Colin P, Ghaleh B, et al. Heart rate reduction during exercise-induced myocardial ischemia and stunning. *Eur Heart J* 2004; 25: 579-86.
29. Simon L, Gheleh B, Puybasset L, et al. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 659-66.
30. Vilaine JP, Thollon C, Villeneuve N, et al. Procoralan, a new selective I_f current inhibitor. *Eur Heart J* 2003; 5(Suppl G): G26-35.
31. Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al. Antianginal and antiischemic

- effects of ivabradin, an If inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817-23.
32. Demontis GC, Moroni A, Gravante B, et al. Functional characterisation and subcellular localisation of HCN 1 channels in rabbit retinal rod photoreceptors. *J Physiol* 2002; 542(Pt 1): 89-97.
 33. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. On behalf of INITIATIVE study investigators group. Antianginal and anti-ischemic effects of the If current inhibitor ivabradine compared to atenolol as monotherapies in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2003; 24: Abstract 186.
 34. Ruzyllo W, Ford I, Tendera M, et al. on behalf of the study investigators Antianginal and anti-ischemic effects of If current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapy in patients with chronic stable angina: a 3-month randomized, controlled, double-blind, multicenter trial. *Eur Heart J* 2004; 25(Suppl.): 138.
 35. Jouven X, Desnos M, Guerot C, et al. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study. *Circulation* 1999; 99: 1978-83.
 36. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104(13): 1477-82.
 37. Brown HF, DiFrancesco D, Noble SJ. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature* 1979; 280(5719): 235-6.
 38. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология* 2005; 10: 45-50.

Поступила 06/08-2007

Сердечно-сосудистые заболевания и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента: фокус на эналаприл

Г.А. Барышникова

ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации.
Москва, Россия

Cardiovascular disease and ACE inhibitors: focusing on enalapril

G.A. Baryshnikova

Teaching and Research Medical Center, RF President Administration. Moscow, Russia

Эналаприл – один из наиболее хорошо и всесторонне изученных ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), доказавший свою высокую эффективность при лечении артериальной гипертонии, хронической сердечной недостаточности и дисфункции левого желудочка, в т.ч. после перенесенного инфаркта миокарда. Одним из лучших дженериков эналаприла является Берлиприл® – ИАПФ с уникальной структурой, обеспечивающей 100% биодоступность действующего вещества.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, эналаприл, артериальная гипертония, органопротективное действие.

Enalapril is one of the best-studied ACE inhibitors, demonstrating high effectiveness in treating arterial hypertension, chronic heart failure, and left ventricular dysfunction, including that after myocardial infarction. One of the best enalapril generics is Berlipril® – an ACE inhibitor with unique structure, providing 100% bioavailability of the active agent.

Key words: ACE inhibitors, enalapril, arterial hypertension, organo-protective action.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) используются для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в первую очередь артериальной гипертонии (АГ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) более 30 лет. Помимо высокой антигипертензивной эффективности их отличает хорошая переносимость, метаболическая нейтральность и, самое главное, способность снижать частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО), увеличивать продолжительность жизни. Установлена важнейшая роль ИАПФ в улучшении прогноза при ХСН и дисфункции левого желудочка (ЛЖ). При назначении в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) они уменьшают патологическое ремоделирование ЛЖ, снижая в дальнейшем риск развития аневризмы сердца и прогрессирующей СН. В последние годы появились дополнительные показания для назначения ИАПФ: мозговой инсульт (МИ), транзиторная ишемическая атака, стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС). Таким образом, ИАПФ завоевали прочные позиции среди препаратов, применяемых для лечения ССЗ.

ИАПФ подавляют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, улучшают функ-

цию эндотелия, усиливают эндотелий-зависимую вазодилатацию. Помимо кардио- и ангиопротективного ИАПФ оказывают отчетливое нефропротективное действие, предотвращая или замедляя прогрессирование гломерулосклероза при АГ и диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 и 2 типа (СД-1 и СД-2). В последние годы появились данные о том, что препараты, влияющие на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ИАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА), назначенные с целью лечения АГ и ХСН, способны снизить риск развития СД [1].

ИАПФ при АГ

Из всех существующих в настоящее время препаратов для лечения АГ, именно в отношении ИАПФ, в частности эналаприла, накоплены наиболее обширные клинические данные, свидетельствующие в пользу их назначения при ССЗ.

Антигипертензивное действие ИАПФ основано на уменьшении образования ангиотензина II (АТII) (рисунок 1), оказывающего мощное вазоконстрикторное действие, повышающего активность симпатoadrenalовой системы (САС), стимулирующего образование альдостерона с последующей задержкой нат-

рия и воды. Помимо этого ИАПФ влияют на активность кининовой системы, замедляя инактивацию брадикинина, результатом чего служит увеличение образования сосудорасширяющих простагландинов (PG) и оксида азота (NO). Первоначально считали, что ИАПФ снижают уровень АТ в плазме (циркулирующая РААС), позже было доказано существование так называемых тканевых РААС в эндотелии сосудов, в сердце, почках, надпочечниках. С воздействием ИАПФ на тканевые РААС связывают наличие у них органопротективных (кардио-, нефро-, ангио-) эффектов. Гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), диагностируемая у 30-60% больных АГ, является независимым, прогностически неблагоприятным фактором риска (ФР) развития ССО у больных АГ. Из антигипертензивных препаратов ИАПФ наиболее эффективны в плане влияния на ГЛЖ, т.к. уменьшают степень выраженности ГЛЖ на 13-25%.

В настоящее время в России зарегистрировано около полтора десятка ИАПФ, отличающихся друг от друга по прочности связывания АПФ, действующих непосредственно (активные лекарства – каптоприл, лизиноприл) или путем образования активного метаболита (пролекарства – большинство остальных ИАПФ), длительности действия, путям выведения. ИАПФ назначаются *per os*, 1-2 раза в сутки. Снижение АД наблюдается в первые часы после приема препарата, однако максимальный антигипертензивный эффект наступает через несколько недель регулярного приема.

К несомненным достоинствам ИАПФ относят метаболическую нейтральность: они не вызывают дислипидемию, не повышают уровень мочевой кислоты и даже способны снижать инсулинорезистентность у больных с метаболическим синдромом. Показано благоприятное влияние ИАПФ на некоторые параметры гемостаза (снижение уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена, увеличение тканевого активатора плазминогена). В целом ИАПФ либо не влияют на основные ФР ССЗ, либо оказывают на них благоприятное действие.

Все вышесказанное позволяет с успехом применять ИАПФ для лечения АГ у лиц любого возраста и пола, с сопутствующими нарушениями липидного, углеводного и пуринового обмена, при любых проявлениях ИБС, бронхиальной астме и хронических обструктивных заболеваниях легких, поражениях периферических сосудов. Несомненно, следует отдавать предпочтение ИАПФ у больных АГ с дисфункцией ЛЖ, не говоря уже о наличии клинически выраженных проявлений недостаточности кровообращения, а также после перенесенного ИМ. Аналогичным образом выбор в пользу ИАПФ должен быть сделан при наличии ГЛЖ, поскольку эти препараты являются наиболее эффективными в плане ее регресса.

У больных СД и АГ ИАПФ являются препаратами выбора, предотвращая развитие диабетической нефропатии либо замедляя прогрессирование уже су-

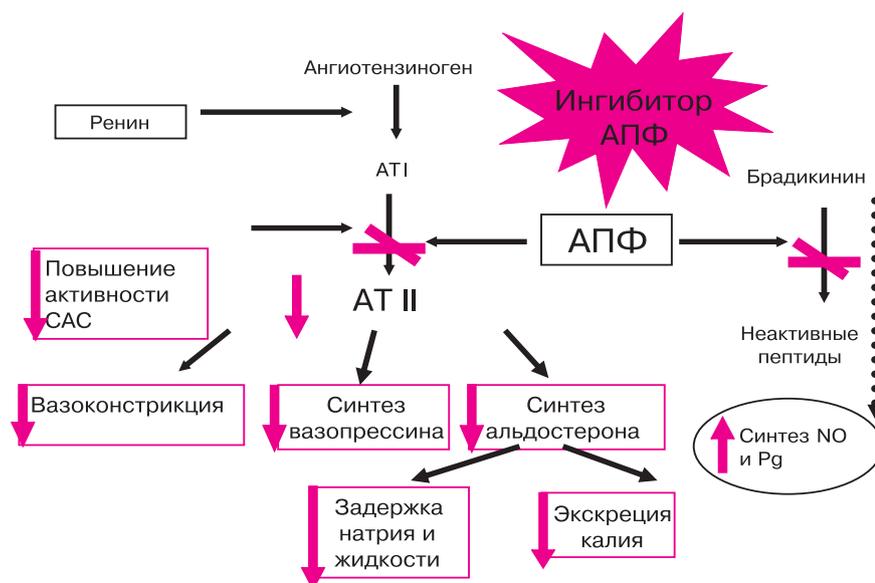
ществующей нефропатии. Еще более важным представляется их способность предотвращать ССО и улучшать прогноз у этих больных. Результаты двух крупных рандомизированных многоцентровых исследований FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial) (фозиноприл) и ABCD (Appropriate Blood pressure Control in Diabetes) (эналаприл) свидетельствуют, что ИАПФ предупреждают развитие ССО у больных СД-2 с АГ значительно эффективнее, чем дигидропиридиновые антагонисты кальция. ИАПФ не только являются высокоэффективными, хорошо переносимыми антигипертензивными препаратами с доказанным органопротективным эффектом, но и способны снизить частоту ССО, увеличить продолжительность жизни больных АГ: исследования CAPPP (Captopril Prevention Project), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study), ANBP 2 (Australian National Blood Pressure study 2). В исследовании ANBP 2, продолжавшемся в среднем 4,1 года, сравнивали у 6083 больных АГ в возрасте 65-84 года эффективность эналаприла и гидрохлортиазида. По антигипертензивному действию препараты оказались сопоставимы, однако риск сердечно-сосудистых событий или смерти у больных, использовавших ИАПФ, оказался на 11% меньше, чем у принимавших диуретики ($p=0,05$), преимущественно за счет снижения риска развития ИМ у мужчин [2].

ИАПФ при ХСН

ИАПФ не случайно называют «краеугольным камнем» в лечении ХСН, поскольку помимо уменьшения выраженности клинических симптомов (одышка, слабость и отеки), ИАПФ увеличивают у больных толерантность к физической нагрузке, уменьшают необходимость госпитализации из-за нарастания явлений декомпенсации, и, наконец, улучшают прогноз при этом тяжелом заболевании.

Назначение ИАПФ показано как при начальной, включая бессимптомную дисфункцию ЛЖ, так при самой тяжелой стадии ХСН. Чем раньше начинается лечение, тем больше шансов на продление жизни больных с ХСН.

Первым исследованием, в котором была продемонстрирована способность ИАПФ снижать смертность больных с ХСН IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA), было плацебо-контролируемое исследование CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) [3]: при назначении эналаприла через 6 месяцев смертность снизилась на 40%, через 12 месяцев разница с группой плацебо составила 31%. Через год исследование закончилось, и больные из группы плацебо также были переведены на эналаприл. Интересно, что при повторном (через 10 лет) изучении результатов в обеих группах оказалось, что у больных, которым эналаприл был назначен годом ранее, сохранялась более низкая смертность.



Примечание: изменения, происходящие под влиянием ИАПФ, обозначены голубой стрелкой.

Рис. 1 Механизм антигипертензивного эффекта ИАПФ.

Способность эналаприла значительно снижать смертность у пациентов с умеренной и выраженной СН была подтверждена в исследовании SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) Treatment [4]. Наряду с этим в исследовании SOLVD Prevention было показано, что эналаприл у больных с дисфункцией ЛЖ, в отсутствие клинических симптомов застойной СН, замедляет ее прогрессирование [5]. Следовательно, эналаприл следует назначать на стадии дисфункции ЛЖ (при снижении фракции выброса (ФВ) <35%), не дожидаясь развития клинически выраженной ХСН. Уникальное по продолжительности (12 лет) исследование X SOLVD, в котором продолжали наблюдать за участниками исследования SOLVD, показало, что на фоне терапии эналаприлом уменьшается отдаленная смертность у больных со сниженной ФВ.

В целом, увеличение продолжительности жизни у больных с дисфункцией ЛЖ составило 9,4 месяцев ($p=0,004$) [6].

В исследовании V-HeFT-II (Veterans Affairs Heart Failure Treal) [7] действие эналаприла сравнили с эффективностью комбинации гидралазина (артериальный вазодилататор) и изосорбида динитрата (преимущественно венозный вазодилататор). Указанная комбинация препаратов снижает пред- и постнагрузку, но не влияет на нейрогормональную активность. В группе больных, получавших комбинацию гидразазин/изосорбид динитрат, было отмечено более выраженное увеличение ФВ, однако смертность по истечении 2-летнего периода наблюдения оказалась более низкой в группе больных, лечившихся эналаприлом, что свидетельствует о важ-

Таблица 1

Исследования по оценке эффективности ИАПФ при ИМ

ИАПФ	Исследование	Количество больных (n)	Селективность исследования	Снижение смертности
Каптоприл	SAVE (1992)	2231	+	+
Лизиноприл	GISSI-3 (1994)*	18895	-	+
Рамиприл	AIRE (1993)	2006	+	+
Трандолаприл	TRACE (1995)	1749	+	+
Фозиноприл	FAMIS (1997)	285	+	+
Эналаприл	PRACTICAL (1994)	225	+	+
Зофеноприл	SMILE (1995)	1556	+	+

Примечание: GISSI-3 – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico.

Таблица 2

Режим дозирования Берлиприла® при АГ и ХСН

Начальная доза	Поддерживающая доза	Максимальная доза
	АГ	
5 мг 1 р/сут.	10-20 мг 1 р/сут.	40 мг/сут. в 2 приема
	СН	
2,5- 5 мг 1 р/сут.	5-10 мг 1 р/сут.	20 мг/сут. в 2 приема
Пациентам с АГ или СН с выраженным нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин)		
2,5 мг 1 р/сут.	5 мг 1 р/сут.	10 мг/сут. в 2 приема



Примечание: АДГ – антидиуретический гормон.
 Рис. 2 Основные эффекты ИАПФ при лечении ХСН.

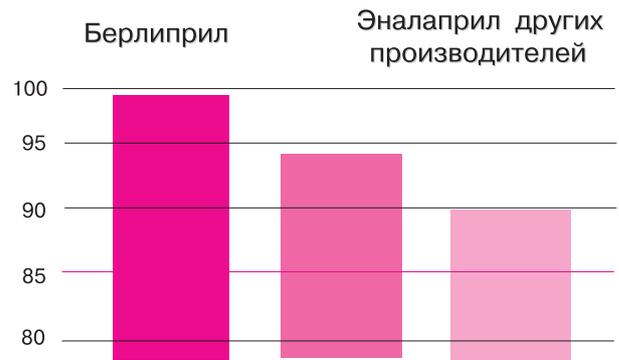
ной роли при лечении ХСН нейрогормональной активности ИАПФ (рисунок 2).

По данным мета-анализа крупных, многоцентровых исследований (SOLVD Prevention, V-HeFT-II, SOLVD treatment, CONSENSUS-I и др.) использование ИАПФ в комплексном лечении больных ХСН снижает риск смерти на 12-39% (в среднем на 23%), риск декомпенсации – на 35% [8].

Эффект эналаприла при ХСН является дозозависимым. Снижение смертности при использовании дозы эналаприла 40 мг/сут. (исследование CONSENSUS) было большим, чем при дозе 20 мг/сут. (исследование SOLVD), составив 27% и 16% соответственно [9].

ИАПФ при ИМ

При проведении рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований: AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy study), TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation), FAMIS (Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study), ИАПФ в острой стадии ИМ назначались селективно пациентам с дисфункцией ЛЖ (таблица 1). Результаты этих исследований убедительно свидетельствовали о пользе назначения ИАПФ всем больным с Q-ИМ, особенно передней локализации, имевшим в остром периоде ИМ явную или скрытую СН. Интересно отметить, что через несколько лет было проведено исследование PRACTICAL (Placebo-controlled, Randomized, ACE inhibitor, Comparative Trial in Cardiac infarction and LV function) [10]. В этом плацебо-контролируемом исследовании эналаприл и каптоприл назначали *per os* с первых суток развития ИМ. Оба препарата положительно влияли на ФВ ЛЖ, уменьшали дилатацию ЛЖ (эхокардиографию выполняли исходно и через 3 месяца), однако выживаемость через 3 месяца и к 1 году оказалась достоверно выше только в группе эналаприла. После завершения исследования SMILE II (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation II) препаратом выбора для лечения острого ИМ стал ИАПФ зофеноприл, снизивший отдаленную смертность на 29%.



Примечание: данные Института Химии Варшавской Медицинской Академии производителей.
 Рис. 3 Степень устойчивости к гидролизу эналаприла различных производителей.

Таким образом, ИАПФ могут быть назначены в остром периоде ИМ после стабилизации гемодинамики, как правило, на 2-3 сутки от начала заболевания. Начинать терапию ИАПФ следует с минимальных доз, увеличивая их лишь по мере стабилизации гемодинамики под контролем АД.

ИАПФ при диабетической и недиабетической нефропатии

В настоящее время доказано, что АП II является ключевым звеном в механизмах прогрессирования нефропатий за счет системной АГ, нарушения внутривисцеральной гемодинамики, повышения проницаемости клубочкового фильтра, увеличения протеинурии, активации процессов пролиферации клеток. Альбумин оказывает токсическое действие на эпителиоциты проксимальных канальцев, активирует их апоптоз. ИАПФ и АРА II – важнейшие компоненты нефропротективной стратегии лечения. Важной составляющей нефропротективного эффекта ИАПФ является их антипротеинурическое действие.

Среди антигипертензивных препаратов ИАПФ обладают наиболее выраженным антипротеинурическим действием, причем снижение системного АД не является обязательным условием для снижения протеинурии. Тонус эфферентных (выносящих) артериол почечного клубочка в значительной степени определяется уровнем АП II. ИАПФ, снижая образование АП II, способствуют расширению эфферентных артериол, снижая, тем самым, внутриклубочковое давление и проницаемость клубочков для белка. ИАПФ должны назначаться как можно раньше, т.к. на стадии микроальбуминурии (МАУ) возможно остановить прогрессирование патологического процесса в почках, в то время как на стадии протеинурии можно лишь замедлить развитие хронической почечной недостаточности (ХПН), отодвинуть необходимость перевода больного на гемодиализ. У больных СД-2 без АГ, но у которых была выявлена МАУ, назначение эналаприла привело за 7 лет наблюдения к снижению риска нарастания МАУ на 41% в год и уменьшению роста креатинина

на 3,3% в год [11]. Отчасти именно благодаря наличию нефропротективного действия, ИАПФ являются препаратами выбора при лечении АГ у больных СД.

Остается дискуссионным вопрос о возможности назначения ИАПФ больным с ХПН, у которых возможно как снижение, так и увеличение уровня креатинина, увеличение концентрации калия. У больных с двусторонним стенозом почечных артерий при назначении ИАПФ возможно резкое снижение СКФ с быстрым ростом уровня креатинина. Больные пожилого возраста с генерализованным атеросклерозом относятся к группе риска ухудшения функции почек при терапии ИАПФ и нуждаются в особо тщательном контроле содержания креатинина и калия. У больных с ХПН при исходном уровне креатинина 350-500 мкмоль/л и повышении креатинина крови на 20% от исходного уровня ИАПФ следует отменить [12]. В целом назначение ИАПФ больным с ХПН отодвигает необходимость диализа на 4 года.

Эналаприл является одним из первых ИАПФ, хорошо изученным, применяемым в клинической практике > 25 лет. В многочисленных исследованиях была продемонстрирована эффективность и безопасность эналаприла как при лечении АГ, в т.ч. у больных СД, так и при лечении ХСН, дисфункции ЛЖ. У эналаприла имеется серьезная доказательная база, причем эффективность препарата доказана в исследованиях не только с суррогатными, но и с жесткими конечными точками. Не случайно эналаприл называют «золотым стандартом» среди ИАПФ. В последние годы продолжают исследования эналаприла, открывающие свойства препарата с новой, неожиданной стороны и расширяющие возможности его назначения.

Упомянулось о способности ИАПФ снижать риск развития СД. Подтверждение этому было получено при ретроспективном анализе результатов исследований SOLVD: СД развился у 5,9% больных в группе эналаприла, у 22,4% в группе плацебо ($p < 0,0001$). Еще более впечатляющими оказались данные о частоте развития СД в подгруппе больных с исходно повышенным уровнем глюкозы в диапазоне 6,1-7,0 ммоль/л: частота развития СД в группе эналаприла составила 3,3% vs 48% в группе плацебо ($p < 0,0001$) [13].

В этом же исследовании SOLVD при ретроспективном анализе группы больных, получавших эналаприл, обнаружено снижение частоты развития мерцательной аритмии (МА). У больных, лечившихся эналаприлом, частота развития МА составила 5,4% vs 24% в группе плацебо ($p < 0,0001$) [14]. Таким образом, при назначении больным с дисфункцией ЛЖ ИАПФ эналаприла не только

уменьшается выраженность клинической симптоматики и улучшается выживаемость, но и снижается риск развития СД, МА, способных в значительной степени ухудшить прогноз при ССЗ.

Одним из самых лучших дженериков эналаприла, несомненно, является препарат Берлиприл® (БЕРЛИН-ХЕМИ АГ/Группа МЕНАРИНИ, Германия). Он выпускается в таблетках по 5, 10 и 20 мг. Особенности режима дозирования при АГ и ХСН, в т.ч. у больных с выраженным нарушением функции почек (препарат преимущественно экскретируется с мочой) представлены в таблице 2.

Следует помнить, что эналаприл является пролекарством и только после превращения в результате гидролиза в эналаприлат – активную форму эналаприла – начинает «работу» по снижению образования АПН. Но гидролиз может начинаться еще в кислой среде желудка, в этом случае уменьшается биодоступность препарата, т.к. эналаприлат практически не абсорбируется из желудка [15]. Исследование, проведенное в 2003-2004 гг. сотрудниками Института Химии Варшавской Медицинской Академии, выявило различную устойчивость к гидролизу под воздействием желудочного сока эналаприла четырех производителей (рисунк 3). Берлиприл® оказался единственным эналаприлом с уникальной структурой – Системой Внутренней Стабилизации (СВС), предохраняющей препарат от преждевременного гидролиза и обеспечивающей практически 100% биодоступность действующего вещества.

Если попытаться представить схематично таблетку Берлиприла®, то она представляет собой микроскопические гранулы эналаприла, бережно «завернутые» в сложную по составу многокомпонентную защитную оболочку, которую назвали СВС. Благодаря СВС Берлиприл® менее требователен к условиям хранения (устойчив при температуре > 30°C и повышенной влажности).

Заключение

Эффективность при ССЗ ИАПФ эналаприла многократно подтверждена в ряде крупномасштабных, международных исследований. Среди прочих ИАПФ его считают «эталонным» препаратом и именно с эналаприлом сравнивают новые препараты данного класса. Берлиприл® является одним из наиболее эффективных, давно известных и с успехом применяемых в России дженериков эналаприла. Особенностью Берлиприла® служит наличие СВС, предохраняющей входящий в его состав эналаприл от преждевременного гидролиза на этапах хранения и всасывания из желудочно-кишечного тракта, обеспечивая более высокую биодоступность и тем самым возможность назначения в меньшей дозе.

Литература

1. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab* 2004; 30(6): 487-96.
2. 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.
3. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian enalapril survival study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
4. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
5. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
6. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003; 361(9372): 1843-8.
7. Loeb HS, Johnson G, Henrick A, et al. Effect of enalapril, hydralazine plus isosorbide dinitrate, and prazosin on hospitalization in patients with chronic congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87(6 Suppl): VI78-87.
8. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273(18): 1450-6.
9. Luzier AB, Forrest A, Adelman M, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitor underdosing on rehospitalization rates in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998; 82(4): 465-9.
10. Foy SG, Crozier IG, Turner JG, et al. Comparison of enalapril versus captopril on left ventricular function and survival three months after acute myocardial infarction (the «PRACTICAL» study). *Am J Cardiol* 1994; 73(16): 1180-6.
11. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996; 156(3): 286-9.
12. Шестакова М.В. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и патология почек: непревзойденный нефропротективный эффект. *Cons Med* 2002; 4(3): 134-6.
13. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003; 107(9): 1291-6.
14. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003; 107(9): 2926-31.
15. Tabacova SA, Kimmel CA. Enalapril: pharmacokinetic/dynamic inferences for comparative developmental toxicity. A review; *Reproductive Toxicology* 2001; 15: 467-78.

Поступила 14/05-2007

Новые возможности в лечении пациента высокого сердечно-сосудистого риска. Розувастатин и перспективы его применения в клинической практике

М.Г. Бубнова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии; Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

New perspectives in treating high-risk cardiac patients. Rosuvastatin and its perspectives for clinical practice use.

M.G. Bubnova

State Research Center for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies; I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

В настоящем обзоре изложены современные принципы гиполипидемической терапии, приводящие к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. Обозначены основные группы пациентов, требующие раннего и активного назначения гиполипидемической терапии, в первую очередь, статинов. Изложена новая тактика назначения статинов, основанная на результатах последних завершённых крупных исследований. В обзоре приведены данные клинических исследований, изучающих гиполипидемические и антиатеросклеротические эффекты розувастатина – статина новой генерации; обозначены его фармакологические особенности и определены перспективы применения в клинической практике.

Ключевые слова: гиполипидемическая терапия, статины, розувастатин, высокий риск, холестерин липопротеидов низкой плотности, целевые уровни.

The review summarizes modern principles of lipid-lowering therapy aimed at cardiovascular event risk reduction. The author describes main patient groups in need for early, aggressive lipid-lowering therapy – predominantly, statin therapy. New statin treatment tactics is presented, based on the latest results of recent large-scale clinical trials. The article also contains the results of clinical trials on a new generation statin, rosuvastatin, its lipid-lowering and anti-atherosclerotic effects, its pharmacological features and clinical use perspectives.

Key words: Lipid-lowering therapy, statins, rosuvastatin, high risk, low-density lipoprotein cholesterol, target levels.

Гиперхолестеринемия (ГХС) за счет повышенного содержания в крови атерогенного холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) – одна из главных причин «эпидемии» сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире, в т.ч. России. Уровень ХС ЛНП определяет степень риска сердечно-сосудистой смерти (ССС). При ГХС риск ССС возрастает в 1,6 раза, а при сочетании ГХС с ССЗ может увеличиваться до 6,1 раза [1]. Важность нормализации содержания липидов и липопротеидов (ЛП) в крови у пациента для профилактики атеросклероза и его осложнений убедительно продемонстрирована в крупных, рандомизированных, клинических исследованиях [2].

Эти исследования позволили установить целевые уровни липидов и ЛП, при которых риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациента наименьший. Достижение целевых значений липидов, и в первую очередь ХС ЛНП, величина которого чем ниже, тем меньше вероятность развития у пациента ССО, является индикатором качественной профилактики и эффективного лечения атеросклероза.

Сегодня терапевтическая польза любого класса гиполипидемических средств оценивается с позиции их влияния на уровень атерогенного ХС ЛНП. Снижая концентрацию ХС ЛНП на 30%, можно ожидать уменьшение риска развития инфаркта миокарда на

33%, мозгового инсульта на 29%, ССС на 28%, общей смертности на 22% и объема атеромы на 3%.

Профилактику и лечение атеросклероза у большинства пациентов следует начинать с назначения статины. Почему сегодня статины рассматривают как препараты первого выбора? Это обусловлено рядом причин:

- статины эффективно снижают содержание ХС ЛНП,
- положительно влияют на атерогенные триглицериды (ТГ) и антиатерогенный ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП),
- имеют большую доказательную базу своей клинической пользы, снижая риск развития атеросклеротических заболеваний, предотвращая их серьезные последствия и замедляя формирование атером,
- позитивно влияют на несердечную патологию.

Снижая уровень ХС ЛНП в крови на 1 ммоль/л, можно у каждого пятого пациента предотвратить развитие основных коронарных и сосудистых событий, при большем снижении ХС ЛНП (например на 2 ммоль/л) – практически у каждого второго пациента [3]. Прием статина пациентом приближает его к главной цели профилактики ССЗ – увеличению продолжительности жизни. Падение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л уже снижает риск ССС на 20%, что может привести к увеличению ожидаемой продолжительности жизни российских мужчин на 3,5 лет, а женщин – на 7,5 лет.

Для того чтобы терапия статинами была клинически полезной для пациента, надо начинать ее вовремя, правильно выбирать статин и назначать его в адекватной дозе для достижения, в первую очередь, целевого уровня ХС ЛНП.

Гиполипидемическую терапию статинами следует назначать немедленно и независимо от пола, возраста, сопутствующего лечения при повышенном и нормальном уровне ХС ЛНП в крови пациентам с очень высоким и высоким риском развития ССО в ближайшие 10 лет по системе SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation):

- больным с коронарной болезнью сердца (КБС), независимо от профиля факторов риска (ФР);
- пациентам с эквивалентами КБС – сахарным диабетом типа 2 (СД-2), периферическим атеросклерозом, цереброваскулярной болезнью, аневризмой брюшного отдела аорты;
- больным без симптомов КБС, но имеющим ≥ 2 ФР и 10-летний риск ССС $\geq 5\%$ в настоящее время или при проекции на 60 лет;
- пациентам без КБС при значительном повышении уровня одного ФР, например, общем ХС (ОХС) ≥ 8 ммоль/л, или ХС ЛНП ≥ 6 ммоль/л, или артериальном давлении (АД) $\geq 180/110$ мм рт.ст.;

- больным СД типа 1 (СД-1) в возрасте > 40 лет при отсутствии ССЗ и ФР;
- пациентам с СД-1 в возрасте 18–39 лет без ССЗ, но при наличии ФР: нефропатии, плохом контроле уровня глюкозы, ретинопатии, артериальной гипертензии (АГ), ГХС, метаболическом синдроме (МС) или преждевременном развитии ССЗ в семье.

Исследования последних лет продемонстрировали интересную закономерность: «чем выше риск ССО у пациента – тем больше клиническая польза от применения статинов». Вот почему пациенты с высоким риском ССО должны особенно активно лечиться статинами.

Современная стратегия гиполипидемической терапии основана на двух важных принципах. Первый принцип – «чем ниже ХС ЛНП, тем лучше», т.е. чем больше степень снижения ХС ЛНП и ниже его уровень на терапии, тем меньше вероятность возникновения атеросклероза и его осложнений. Низкий уровень ХС ЛНП – это не только полезно, но и физиологически нормально. Второй принцип – «чем раньше, тем лучше», указывает на целесообразность раннего начала терапии статинами для получения более быстрого клинического эффекта. Можно выделить третий принцип терапии – «лучше поздно, чем никогда». Назначение статина даже пожилым больным (средний возраст 75,3 года) с высоким риском ССО перспективно в плане профилактики последствий атеросклероза. В исследовании PROSPER (Pravastatin in elderly individuals at of vascular disease) получено снижение риска смерти от КБС на 24% [4].

Новая терапевтическая парадигма контроля уровня ХС ЛНП в соответствии с величиной сердечно-сосудистого риска пациента, определила новую тактику назначения гиполипидемической терапии – в интенсивном режиме с применением более активных статинов и на длительный срок (пожизненно). Результаты последних исследований, включающие пациентов высокого риска, например исследование TNT (Treating to New Targets), подчеркнули преимущества высокой дозы статина. Посредством высокой (80 мг/сут.) дозы аторвастатина достигали более выраженное снижение концентрации ХС ЛНП – больше на 21% или на 0,6 ммоль/л vs обычной (10 мг/сут.) его дозы и более низкий уровень ХС ЛНП: на 80 мг/сут. – концентрация ХС ЛНП 2,0 ммоль/л vs 2,6 ммоль/л на 10 мг/сут. [5]. В результате риск ССО дополнительно уменьшался на 22%. В настоящее время речь может идти о снижении риска ССО до 50% у больного высокого риска со стабильной стенокардией.

Выбор статина и его доз для конкретного пациента зависит от ряда факторов: индивидуального риска ССО пациента; исходного уровня ХС ЛНП; изменений в содержании ТГ и ХС ЛВП; сопутствующей терапии и патологии; наличия предикторов развития миопатии: гипотиреоза, малой массы тела, почечной недостаточности, избыточного потребления алкоголя.

ля; доказательной базы эффективности и безопасности статина; оптимального соотношения «стоимость-эффективность».

Анализ качества оказания медицинской помощи указывает на парадоксальную ситуацию, когда в группах пациентов очень высокого и высокого риска, где лечение статинами должно дать максимальный клинический эффект, оно проводится менее интенсивно, и уровень ХС ЛНП контролируется хуже. Более половины больных из тех, кто получают терапию статинами, не достигают целевого значения ХС ЛНП: по данным исследования EUROASPIRE II (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events II) – 51%, L-TAP (The Lipid Treatment Assessment Project) – 62%, REALITY (The Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy) – 70% [6-8]. От 37,1% до 75% больных (в разных европейских странах) вообще не получали никакой липидснижающей терапии. Реже назначаются статины и тем более в адекватной дозе пациентам уязвимых групп – женщинам и пожилым, даже при высоком риске ССО.

Ситуация, сложившаяся в России с назначением статинов пациентам высокого риска, еще более печальна. По данным исследования АТР (Angina Treatment Pattern), оценивающего качество лечения больных КБС в реальной практике, гиполипидемическую терапию получали 17,12% пациентов, из них статины – 10,8% [9]. В исследовании OSCAR 2006 (Эпидемиология и Особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике) только 5,3% пациентов высокого риска получали статины, из них лишь 4,3% достигали целевого уровня ХС ЛНП [10].

Почему пациенты высокого риска, которым врачи все же назначили статин, не достигают целевых значений ХС ЛНП? Плохое качество лечения чаще всего обусловлено внешними причинами: неадекватной дозой статина (маленькая доза при высоком уровне ХС ЛНП); отсутствием титрования дозы или длительным периодом подбора доз (86% пациентов не достигают цели в первые 6 месяцев лечения); использованием менее эффективных по своему влиянию на ХС ЛНП статинов. Известно, что при отсутствии правильного лечения приверженность пациента приему препарата снижается, а значит нельзя рассчитывать на положительный клинический эффект препарата, полученный в исследованиях.

Сегодня имеются все основания для интенсификации гиполипидемической терапии (прежде всего статинами) у пациентов высокого риска. Основная цель такой терапии – получение пациентом максимальной клинической пользы от лечения. Только подход агрессивного вмешательства может обеспечить заметное снижение уровня ХС ЛНП (рекомендуется первично снижать ХС ЛНП от исходного не менее чем на 40%); быстрое достижение целевых значений ХС ЛНП ($\leq 1,8$ ммоль/л) и ОХС ($\leq 3,5$ ммоль/л) у большинства пациентов; длительное под-

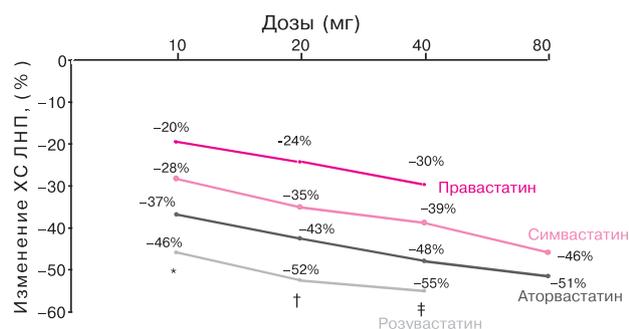
держание уровня липидов в оптимальных пределах у пациента в обычной практике. Таким образом, достижение целевого значения ХС ЛНП у пациентов очень высокого и высокого риска в реальных условиях – серьезная, но вполне решаемая проблема.

По данным Российского исследования OSCAR-2006 у больного КБС в обычной клинической практике, не получающего статин, средний уровень ХС ЛНП составляет 4,46 ммоль/л [10]. Чтобы достичь целевого значения ХС ЛНП – 1,8 ммоль/л, его необходимо снизить более чем на 50%. Получить такое снижение ХС ЛНП реально, если назначить пациенту статин в высокой дозе, например 80 мг/сут. аторвастатина или симвастатина. Однако при этом может удлиняться период титрования дозы, отдаляться время наступления клинического эффекта и увеличиваться количество нежелательных явлений. Но даже на высокой дозе аторвастатина у одной трети пациентов уровень ХС ЛНП остается выше целевого значения. Следует заметить, что превышение максимальных терапевтических доз статинов не ведет к усилению ингибирования ключевого фермента биосинтеза ХС 3-гидрокси-3-метил-коэнзим-А редуктазы (ГМК-КоА редуктазы).

Другой возможный путь – перевод пациента на более активный статин новой генерации, например розувастатин. Что это дает пациенту? Розувастатин уже на старте лечения в начальной дозе 10 мг/сут. приводит к клинически значимому снижению на 46% ХС ЛНП у большинства (70%) пациентов – данные исследования STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across does to Rosuvastatin) (рисунок 1) [11]. Вследствие этого: врач избавляется от необходимости длительно титровать дозу статина; целевой уровень ХС ЛНП у пациента достигается быстро; сокращается количество визитов пациента к врачу; раньше проявляется благоприятное клиническое воздействие статина на течение заболевания; в результате повышается приверженность пациента к лечению, а это гарантия того, что пациент будет принимать препарат длительно.

Розувастатин больше, чем другие статины, снижает концентрацию ХС ЛНП во всем диапазоне назначаемых доз – до 63% при дозе 40 мг/сут. (рисунок 1) [11,12]. В связи с этим на фоне приема розувастатина (даже в небольшой дозе) высока вероятность длительного удержания уровня ХС ЛНП у большинства пациентов в пределах наименьшего сердечно-сосудистого риска. На 20 мг/сут. статина можно ожидать достижение целевого уровня ХС ЛНП $< 3,0$ ммоль/л у 92% пациентов на розувастатине, у 68% – на аторвастатине и у 46% пациентов – на симвастатине [11].

Рассчитано, что при использовании одних и тех же доз эффективность снижения ХС ЛНП на розувастатине выше таковой в 1,5-2 раза, чем на аторвастатине, в 4 раза, чем на симвастатине, в 8 раз, чем на правастатине и ловастатине. Снижение ХС ЛНП при лечении рассматривают как суррогатную точку для



Примечание: * $p < 0,001$ в сравнении с аторвастатином 10 мг/сут., симвастатином 10, 20 и 40 мг/сут., правастатином 10, 20 и 40 мг/сут.; † $p < 0,001$ в сравнении с аторвастатином 20 мг/сут., симвастатином 20, 40 и 80 мг/сут., правастатином 20 и 40 мг/сут. и $p < 0,002$ в сравнении с аторвастатином 40 мг/сут.; ‡ $p < 0,001$ в сравнении с аторвастатином 40 мг/сут., симвастатином 40 и 80 мг/сут., правастатином 40 мг/сут.

Рис. 1 Дозозависимое влияние статинов на уровень ХС ЛНП.

будущего снижения риска ССО у пациента, поэтому после приема розувастатина можно ожидать больший клинический эффект.

Розувастатин — синтетический статин [13]. Его высокая гипохолестеринемическая активность связана с сильным ингибированием активности ГМГ-КоА-редуктазы (до 90%), прежде всего в гепатоцитах. Высокая гепатоселективность розувастатина — это востребованное свойство любого статина, поскольку печень играет важную роль в метаболизме атерогенных ЛП. Снижение биосинтеза эндогенного ХС под воздействием розувастатина ведет к увеличению на мембране гепатоцитов числа рецепторов к ЛНП, а также повышает их экспрессию, в результате чего клиренс (удаление) частиц ЛНП из плазмы крови ускоряется. Выраженный ХС-снижающий эффект розувастатина связан и с продолжительным периодом его полувыведения (19 часов), что позволяет длительно блокировать активность ключевого фермента биосинтеза ХС. На фармакокинетические характеристики розувастатина не влияют возраст, пол, наличие умеренно выраженной печеночной недостаточности.

Высокая гипохолестеринемическая активность препарата проявляется и у особых групп пациентов: у пожилых, женщин, гипертоников, диабетиков, пациентов с ожирением и МС: снижение уровня ХС ЛНП на первоначальной дозе (10 мг/сут.) розувастатина в этих группах составило от 46,7% до 48,1% [14]. Важным свойством розувастатина является его высокая эффективность в лечении наследственной ГХС. У больных с гетерозиготной семейной ГХС уровень ХС ЛНП = 5,7–13 ммоль/л на 40 мг/сут. розувастатина снижался на 54% vs 46% на 40 мг/сут. аторвастатина [15]. Лечение гомозиготной семейной ГХС является еще более трудной задачей. Ввиду отсутствия на гепатоцитах рецепторов к ЛНП, этот тип ГХС считается бесперспективным для лечения статинами. Лечение розувастатином 44 подобных пациентов в дозе 40 мг/сут. привело к снижению ХС ЛНП на 22%; у 68,5%

пациентов снижение ХС ЛНП составило $\geq 15\%$ [16]. Предполагают, что розувастатин может действовать вне увеличения активности рецепторов ЛНП через уменьшение образования в печени липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП), что уменьшает пул этих частиц и вероятность их превращения в ЛНП.

Очень важное свойство розувастатина — эффективный контроль других вовлеченных в атерогенез липидных факторов — ТГ и ХС ЛВП, что может дать дополнительное снижение риска ССО у пациента. Влияние розувастатина на концентрацию ТГ имеет дозозависимый эффект — при дозе 10 мг/сут. снижение ТГ на 20%, при дозе 40 мг/сут. — 26%, который особенно заметен у пациентов с гипертриглицеридемией при дозе 10–40 мг/сут. снижение ТГ 37–43% [11,17].

Концентрация ХС ЛВП при разных дозах розувастатина повышается от 7,7% до 9,6% (на фоне других статинов — от 2,1% до 6,8%) [11]. Очень важно, что при увеличении дозы розувастатина его позитивное влияние на концентрацию ХС ЛВП возрастает (рисунок 2). При исходно низком уровне ХС ЛВП в крови, часто наблюдаемом у пациентов высокого риска, на фоне приема розувастатина можно ожидать его повышение до 18% [17]. Розувастатин — один из немногих статинов, под влиянием которого активизируется синтез основного белка ЛВП — аполипопротеина (апо) АI; он повышается на разных дозах от 5% до 15%. Известно, что апо АI играет доминирующую роль в системе обратного транспорта ХС, детерминируя акцепцию «токсичного» ХС из клеток периферии, в т.ч. стенок артерий. Эти данные следует учитывать при выборе препарата, особенно, у пациентов с низким содержанием ХС ЛВП. Повышение ХС ЛВП наблюдалось в пределах от 6,5% до 10% у пациентов > 65 лет, женщин, гипертоников, диабетиков, страдающих ожирением и с МС [14,18].

Эпидемиологические данные показали, что одновременное снижение на 1% уровня атерогенного ХС ЛНП и повышение на 1% концентрации антиатерогенного ХС ЛВП может уменьшить риск ССО (КБС) на 2%; при изменении только одного из этих показателей риск уменьшается на 1%. Очевидно, что суммирование процентных изменений уровней ХС ЛНП и ХС ЛВП (формула: % изменения уровня ХС ЛНП + % изменения уровня ХС ЛВП) — лучший предиктор снижения относительного риска. Воздействие на два процесса транспорта эндогенного ХС — прямой и обратный является одним из наиболее перспективных путей липидснижающей терапии в профилактике атеросклероза и его осложнений. Например, снижая у пациента содержание ХС ЛНП на рекомендуемые 40% и повышая ХС ЛВП даже на 10%, появляется вероятность уменьшения риска ССО на 50%.

Такое разностороннее влияние розувастатина на липидный спектр крови расширяет показания для его назначения пациентам в обычной практике: при изо-

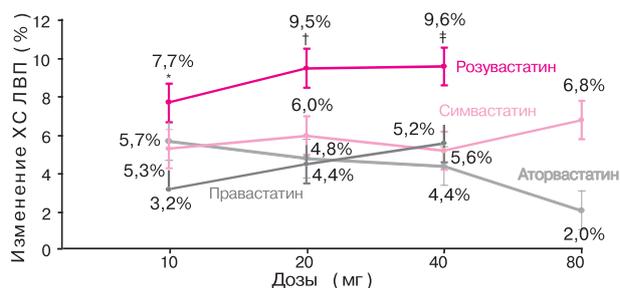
лированной ГХС, комбинированной гиперлипидемии – сочетание повышенных ХС ЛНП и ТГ, атерогенной дислипидемии – сочетание повышенного ХС ЛНП с низким ХС ЛВП.

Терапевтическая польза розувастатина может увеличиваться благодаря его разнообразным антиатеросклеротическим свойствам: положительному влиянию на стенку и функцию сосуда, повышению стабильности атеромы, снижению окислительного стресса. Показано, что на фоне розувастатина уменьшается выраженность асептического воспаления в атероме, может происходить укрепление покрышки фиброзной бляшки за счет подавления секреции металлопротеиназ, активность которых дестабилизирует атерому и разрушает коллаген фиброзной капсулы [19]. Одно из важных действий розувастатина – противовоспалительная активность, имеющая дозозависимый эффект: концентрация С-реактивного белка (СРБ) снижается при дозе 10 мг/сут. на 34%, при дозе 20 мг/сут. на 40% [20]. Розувастатин может оказывать кардиопротективное действие, приводящее в эксперименте к уменьшению размера очага некроза и предотвращению повреждения клеток эндотелия и кардиомиоцитов [21].

В настоящее время проводится большая программа GALAXY (> 65 тыс. участников), в которой изучаются клинические и морфофункциональные возможности розувастатина, а также его переносимость и безопасность [22]. Эта программа позволит ответить на многие нерешенные и спорные вопросы, касающиеся терапии статинов. В дальнейшем подтверждении нуждается позиция, основанная на возможности экстраполяции успеха в достижении сурrogатных точек (снижение ОХС, ХС ЛНП, ТГ) в улучшении исходов КБС.

Сегодня есть реальная возможность изменить течение атеросклероза. Завершено открытое, несравнительное исследование ASTEROID (A Study To Evaluate the effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden), изучавшее влияние розувастатина на размер атеросклеротической бляшки КА при использовании внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) [23]. Розувастатин в дозе 40 мг/сут. назначали больным КБС (n=507) в течение 24 месяцев. Предшествующее ВСУЗИ в программе REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis With Aggressive Lipid-Lowering) продемонстрировало замедление или прекращение прогрессирования атеросклероза при применении статинов в интенсивном режиме, но не предоставило свидетельств регресса при использовании процентного объема атеромы (ПОА) – наиболее строгой характеристики динамики заболевания, получаемой посредством ВСУЗИ [24].

При включении пациентов в исследование ASTEROID уровень ХС ЛНП не учитывался, но в среднем по группе он оказался умеренно повышенным (3,4 ммоль/л). В процессе лечения снижалась



Примечание: *p<0,002 в сравнении с правастатином 10 мг/сут.; †p<0,002 в сравнении с аторвастатином 20, 40 и 80 мг/сут., симвастатином 40 мг/сут., правастатином 20 и 40 мг/сут.; ‡p<0,002 в сравнении с аторвастатином 40 и 80 мг/сут., симвастатином 40 мг/сут., правастатином 40 мг/сут.

Рис. 2 Дозозависимое влияние статинов на уровень ХС ЛВП.

концентрация атерогенных уровней ХС ЛНП на 53,2% до 1,57 ммоль/л и ТГ на 15% при повышении содержания антиатерогенных ХС ЛВП на 14,7% и апо АI на 9%.

Показатели, характеризующие объем атеромы, на фоне лечения розувастатином достоверно уменьшились (таблица 1). По параметру эффективности ПОА регрессия наблюдалась у 63,6% больных, по параметру среднего изменения объема атеромы в 10-миллиметровых подсегментах – у 78,1%, т.е. у каждого второго пациента из 3 объем атеромы уменьшился за короткий промежуток времени (2 года). Статистически значимое сокращение объема атеромы наблюдалось в разных подгруппах: у мужчин и женщин, молодых и пожилых, с и без метаболическими нарушениями, у пациентов с разным уровнем ЛП и липидов.

Успех розувастатина в регрессе атеросклероза в исследовании ASTEROID продемонстрировал важность как значительного снижения уровня ХС ЛНП (не менее 50%), так и повышения концентрации ХС ЛВП, которое могло оказать дополнительное влияние на регресс атеромы. Это еще раз подтверждает факт, выявленный в исследованиях с коронароангиографическим контролем: при «чисто» гипохолестеринемическом воздействии, т.е. только при снижении ХС ЛНП в исследовании POSCH (The Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias) у больных КБС не увеличивается регресс по сравнению с группой плацебо [25]. Для обратного развития атеромы необходимо не только снижение содержания атерогенных апоВ-содержащих ЛП, но и повышение концентрации антиатерогенных ХС ЛВП и апо АI.

В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании METEOR (Measuring effects on intima media thickness: an evaluation of rosuvastatin) оценивали влияние двухлетнего приема 40 мг/сут. розувастатина на субклиническое течение атеросклероза в сонных артериях (СА) [26]. В исследование были включены 45-70-летние мужчины и 55-70-летние женщины (n=984) с умеренно повышенным уровнем ХС ЛНП и толщиной комплекса интима-медиа

Результаты ВСУЗИ в исследовании ASTEROID: до и после лечения

Параметр ВСУЗИ	Исходно	Через 24 мес.	Абсолютное изменение	Относительное изменение (%)
Средний процент объема атеромы (n=349)	39,6	38,6	-0,98	-
Средний объем атеромы в наиболее пораженном подсегменте длиной 10 мм ³ (n=319)	65,1	59,0	-6,1	-8,5
Средний нормализованный общий объем атеромы, мм ³ (n=349)	212,3	197,5	-14,7	-6,7

(ТКИМ) СА по данным ультразвукового исследования в В-режиме в пределах 1,2-3,5 мм. Первичной конечной точкой в исследовании была скорость изменения (мм/год) максимальной ТКИМ, оцениваемая суммарно во всех 12 сегментах СА в 2 этапа. После лечения розувастатином изменение максимальной ТКИМ во всех 12 сегментах СА составило -0,0014 мм/год vs 0,0131 мм/год в группе плацебо (разница -0,0145 мм/год, $p < 0,001$), в сегменте общей СА -0,0038 мм/год vs 0,0084 мм/год на плацебо (разница -0,0122, $p < 0,001$), что указывало на регресс маркера атеромы (рисунок 3). Такие изменения происходили на фоне падения уровня ХС ЛНП на 48,8% и повышения концентрации ХС ЛВП на 8%, а апо AI – на 6,7%. Результаты исследования МЕТЕОР указали возможный путь к сокращению количества пациентов с высоким риском в будущем – активное назначение статины уже на стадии зарождения атеросклеротической бляшки.

Таким образом, было продемонстрировано системное влияние розувастатина на разных этапах атерогенеза: в исследовании ASTEROID – у пациентов с верифицированным атеросклерозом коронарных артерий и высоким риском ССО, а в исследовании МЕТЕОР – у пациентов с начальными признаками атеросклероза и относительно низким риском ССО (<10% по Фремингемской шкале). Следует заметить, что в обычной клинической практике ввиду высокой липидснижающей активности 40 мг/сут. розувастатина эта доза не является стартовой, а представляет со-

бой результат титрования препарата при недостижении пациентом целевого уровня ХС ЛНП.

На выбор назначения гиполипидемической терапии влияет баланс соотношения «польза/риск». Статины хорошо переносятся большинством пациентов. Для розувастатина характерна сбалансированность соотношения «польза-риск», благодаря его фармакокинетическим особенностям. Установлено, что при приеме розувастатина в дозах, рекомендуемых к применению (5-40 мг/сут.), риск развития нежелательных явлений аналогичен другим статинам, разрешенным к применению в клинической практике.

Миопатия, проявляющаяся мышечными симптомами и повышением активности креатинфосфокиназы (КФК) в 10 раз и более верхней границы нормы (ВГН), в исследованиях с розувастатином развивалась редко (<0,1%). Этот процент не отличается от влияния других статинов на скелетные мышцы. Распространенность рабдомиолиза на фоне рекомендуемых доз розувастатина (5-40 мг/сут.) также низкая (<0,01%). Следует подчеркнуть, что бессимптомное повышение активности фермента КФК, так же как и развитие миопатий на фоне приема статинов не соотносится с изменением уровня ХС ЛНП, а является следствием дозы препарата и/или его фармакологических характеристик.

Розувастатин в отличие от других статинов (кроме правастатина) – гидрофильная молекула [13]. Поэтому он в своем действии более селективен

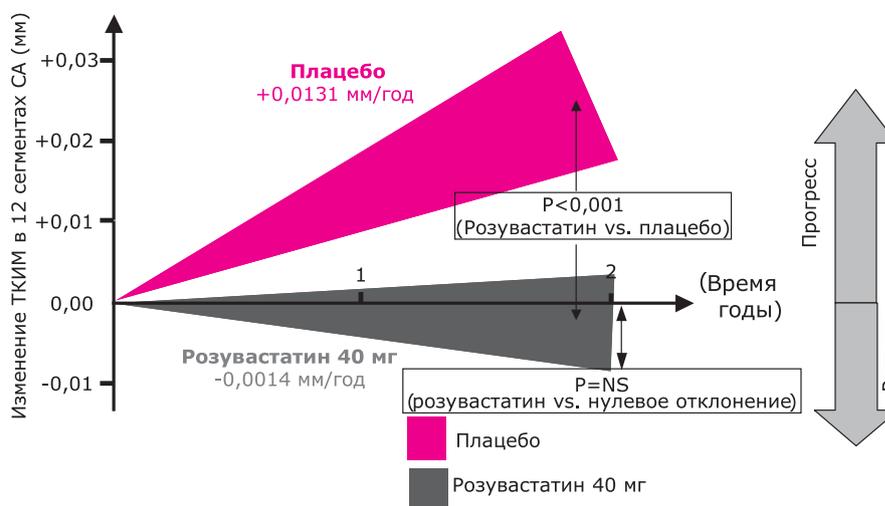


Рис. 3 Изменение максимальной ТКИМ в 12 сегментах СА на фоне приема розувастатина и плацебо (исследование МЕТЕОР).

к гепатоцитам, чем к другим периферическим тканям. Розувастатин в меньшей степени подавляет синтез ХС в миоцитах скелетных мышц, чем липофильные статины (аторвастатин, симвастатин). Гидрофильный статин не может проникать внутрь клетки через ее мембрану путем пассивной диффузии, как это делают липофильные статины. Однако, розувастатин активнее, чем другие статины, связывается с белком-транспортером ОАТР-С, доставляющим его в печень, где он включается в метаболизм. В итоге, у розувастатина может быть меньший потенциал патологического влияния на мышцы.

В отличие от других статинов розувастатин практически не взаимодействует с системой цитохрома Р450 (и его изоферментом 3А4), через которую метаболизируются многие лекарства [13]. Поэтому вероятность повышения его концентрации в крови и развитие побочных эффектов при взаимодействии с большинством препаратов (противогрибковыми, антигистаминными, противоязвенными, антибиотиками, антидепрессантами, сердечными гликозидами и т.д.) снижается.

Клинически значимое повышение активности аланинтрансферазы (более чем в 3 раза ВГН) отмечено у 0,1% пациентов при лечении розувастатином (10-80 мг/сут.) vs 0,5% пациентов на аторвастатине (10-80 мг/сут.) или 0,3% пациентов на симвастатине (10-40 мг/сут.) [27]. В целом розувастатин переносится хорошо.

В настоящее время продолжается активное изучение вопросов безопасности розувастатина, влияния его на липиды, маркеры воспаления и выживаемость пациентов с тяжелой патологией: находящихся на гемодиализе в исследовании

AURORA (A study evaluating the Use of Rosuvastatin in patients requiring Ongoing Renal dialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events); с сердечной недостаточностью в исследовании CORONA (Controlled Rosuvastatin multinational study in heart failure); острым коронарным синдромом в исследовании LUNAR (Limiting undertreatment of lipids in ACS with Rosuvastatin) и CENTAURUS (Comparison of the effects noted in the apoB/apo AI ratio using Rosuvastatin and atorvastatin in patients with acute coronary syndrome), СД в исследовании PLANET I и II (Prospective evaluation of proteinuria and renal function in diabetic patients with progressive renal disease). Начато изучение возможности применения розувастатина у детей и подростков (возраст 10-17 лет) с наследственной гетерозиготной ГХС в исследовании PLUTO (Pediatric lipid reduction trial of rosuvastatin). Продолжается исследование JUPITER (Justification for the use of statin in primary prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin), посвященное первичной профилактике ССЗ у пациентов с нормальным уровнем ХС ЛНП, но повышенной концентрацией СРБ.

Таким образом, настало время, когда статины, доказавшие клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности должны стать ядром комплексной терапии у пациентов высокой категории риска. Появление в арсенале врачей статина новой генерации – розувастатина, отличающегося своими фармакологическими свойствами, высокой липидснижающей активностью и клинической эффективностью, призвано улучшить лечение пациентов высокого риска в обычной клинической практике.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской популяции. Кардиоваск тер профил 2005; 4(1): 4-9.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trial for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110: 227-39.
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatments: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267-78.
4. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at of vascular disease (PROSPER) randomized controlled trial. Lancet 2002; 360: 1623-30.
5. LaRose JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005; 353: 1425-35.
6. EUROASPIRE II Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II. Eur Heart J 2001; 22: 554-72.
7. Pearson TA. The undertreatment of LDL-cholesterol: addressing the challenge. Int J Cardiol 2000; 74(Suppl): S23-8.
8. Ganse EV, Laforest L, Alemao E, et al. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Europe: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) study. Curr Med Res Opin 2005; 21: 1389-99.
9. Оганов Р.Г., Лепехин И.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии напряжения в Российской Федерации (международное исследование АТР - Angina Treatment Pattern). Кардиология 2003; 5: 9-15.
10. Шальнова С.А., Деев А.Д. Уроки ОСКАР – «Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006г.». Кардиоваск тер профил 2007; 6: 47-53.
11. McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, et al. Comparison of efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. Curr Med Res Opin 2003; 19: 689-98.
12. Olsson AG, McTaggart F, Roza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. Cardiovasc Drug Rev 2002; 20: 303-28.
13. White CM. A reviews of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin. J Clin Pharmacol 2002; 42: 963-70.
14. Blasetto JW, Stein EA, Brown WV, et al. Efficacy of rosuvastatin

- compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups. *Am J Cardiol* 2003; 91 (Suppl): 3C-10.
15. Stein E, Ssrutt KL, Miller E, et al. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003; 8: 383-90.
 16. Schuster H. Rosuvastatin – a highly effect new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor: review of clinical trial at 10-40 mg disease in dyslipidemic patients. *Cardiology* 2003; 99: 126-39.
 17. Hunninghake DB, Stein EA, Bays HE, et al. Rosuvastatin improves the atherogenic and artheroprotective lipid profile in patients with hypertriglyceridaemia. *Coron Artery Dis* 2004; 15: 115-23.
 18. Ballantyne CM, Stein EA, Paoletti R, et al. Efficacy of rosuvastatin 10 mg in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91(Suppl): 25C-8.
 19. Copin C, Davidson R, McTaggart F, et al. Rosuvastatin reduces MMP-9 and MMP-7 secretion by human monocyte-derived macrophages. *Int J Clin Pract* 2002; 124(Suppl): 7.
 20. Retteridge D, Gibson M. Effect of rosuvastatin and atorvastatin on LDL-C and CRP levels in patients with type 2 diabetes; results of the ANDROMEDA study. *Atherosclerosis* 2004; 5(Suppl): 107 Abs M464.
 21. Napoli PD, Taccardi AA, Grilli A, et al. Chronic treatment with rosuvastatin modulates nitric oxide synthase expression and reduces ischemia/reperfusion injury in rat hearts *Cardiovasc Res* 2005; 66: 462-71.
 22. Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5: 177-92.
 23. Nissen SE, Stephen JN, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556-65.
 24. Nissen SE, Tuzcu EM, Brown BG, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial *JAMA* 2004; 291: 1071-80.
 25. Buchwald H, Matts JP, Fitch LL. The Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH) Group. "Changes in sequential coronary arteriograms and subsequent coronary events". *JAMA* 1992; 268: 1429-33.
 26. Crouse III JR, Raichlen JS, Evans GW, et al. Effects of Rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. The METEOR trial. *JAMA* 2007; 297: 1344-53.
 27. Cheng WM. Rosuvastatin in the management of hyperlipidemia. *Clin Ther* 2004; 26: 1368-87.

Поступила 24/07-2007

Кандесартана цилексетил в превентивной терапии сердечно-сосудистых заболеваний

А.Я. Ивлева

ФГУ «Поликлиника №3» Управления делами Президента РФ. Москва, Россия

Candesartan cilexetil in cardiovascular prevention

A.Ya. Ivleva

Out-Patient Department No. 3, RF President Administration. Moscow, Russia

Эффективность и хорошая переносимость блокаторов ангиотензиновых рецепторов при артериальной гипертензии (АГ) доказаны в рандомизированных, широкомасштабных, клинических исследованиях. Установлены существенные фармакодинамические различия между препаратами, блокирующими ангиотензиновые рецепторы, что имеет потенциально важное клиническое значение. Доказано преимущество кандесартана по степени и длительности снижения артериального давления (АД) при АГ и уменьшение частоты сердечно-сосудистых осложнений при длительном лечении АГ кандесартаном. Благоприятное влияние кандесартана на метаболизм отмечено у пациентов с сахарным диабетом, независимо от антигипертензивного эффекта. В контролируемых исследованиях с применением кандесартана при хронической сердечной недостаточности полностью доказана их эффективность как в комплексной терапии при назначении кандесартана в комбинации с β -адреноблокатором, так и при дополнительном присоединении к комбинации β -адреноблокатора с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, кандесартан, фармакодинамика.

Effectiveness and good tolerability of angiotensin receptor antagonists (ARA) in arterial hypertension (AH) have been demonstrated in large-scale randomized clinical trials. Substantial pharmacodynamic differences between various ARA, potentially playing important clinical roles, were identified. Candesartan benefits in regard to stage and duration of blood pressure (BP) reduction, as well as cardiovascular event risk reduction, were shown for long-term AH treatment with the agent. Metabolic benefits of candesartan, independent of BP reduction, were observed in diabetic patients. Candesartan is also effective in chronic heart failure, combined with beta-adrenoblocker, or with beta-adrenoblocker and ACE inhibitor.

Key words: Arterial hypertension, diabetes mellitus, chronic heart failure, candesartan, pharmacodynamics.

Прогностически неблагоприятные заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД), на начальном этапе развития представлены лишь факторами риска (ФР), такими как гиперлипидемия, артериальная гипертензия (АГ), нарушенная толерантность к глюкозе, провоцирующими старт сердечно-сосудистого континуума. Установлено, что в развитии цепи патологических функциональных и структурно-морфологических изменений сердечно-сосудистой системы (ССС), а также неблагоприятных нейрогуморальных нарушений ведущую роль играет повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Негативное воздействие ангиотензина II (АТII) в организме реализуется через специфические ангио-

тензиновые рецепторы АТ 1-типа (АТ₁) и сопровождается повышением общего периферического сосудистого сопротивления, артериального давления (АД), задержкой натрия и воды, увеличением преднагрузки и постнагрузки на сердце, патологическим ремоделированием сердца с потерей сократительных клеток, воспалительной реакцией сосудов и изменением метаболизма многих биологически важных эндогенных гормонов. Установлено, что через АТ₁ АТII стимулирует прогрессирование атеросклероза на всех этапах его развития: от дисфункции эндотелия до повышения продукции суперокислительных радикалов, вызывающих окислительный стресс [1,2]. Блокада АТ₁ является патогенетически обоснованным рациональным подходом к терапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) путем устранения негативных эф-

фектов АПІ. При этом усиливаются эффекты АПІ, опосредуемые через АТ₂, такие как антипролиферативное действие и вазодилатация.

Доказано, что лекарственные средства, снижающие тонус РААС, из групп ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР) замедляют прогрессирование патологических изменений ССС и способны снижать риск летальности и угрожающих жизни осложнений при всех клинических проявлениях сердечно-сосудистого континуума: АГ, дисфункции левого желудочка (ЛЖ), в т.ч. и после острого инфаркта миокарда, ХСН [3,4].

В клинических исследованиях установлено повышение эффективности превентивной терапии при назначении БАР в дополнение к ИАПФ при таких тяжелых состояниях как ХСН [5-7]. Накапливаются клинические и экспериментальные свидетельства того, что органопротективное действие БАР превосходит действие ИАПФ.

Практически важным преимуществом лекарственных средств, блокирующих АТ₁, является их превосходная переносимость на уровне плацебо, что определяет высокую приверженность больных препаратам этой группы. Не менее важно, что наращивание дозы препарата из группы БАР не сопровождается появлением побочных эффектов. В настоящее время проводятся клинические исследования для выяснения: насколько методология повышения доз способна повысить эффективность БАР при атеросклерозе и ИБС. Клинически актуальным остается решение практического вопроса: какой механизм снижения активности РААС более эффективен для превентивной терапии у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – блокада АПФ, блокада АТ₁ или их комбинированное использование. Очевидно, что повышение блокирующего АТ₁ эффекта препарата – наиболее перспективный путь для достижения клинической эффективности превентивной терапии с применением БАР.

Клинически важные фармакологические свойства кандесартана

За период с 1994г в клиническую практику были внедрены БАР: лозартан, валсартан, телмисартан, кандесартан, эпросартан и олмесартан, которые отличаются по химической структуре, метаболизму, сродству и прочности связывания с АТ₁. Кандесартан – активный метаболит кандесартана циклестила, представитель группы БАР, отличающийся наиболее высоким сродством к АТ₁ и медленной диссоциацией комплекса кандесартан-рецептор. На изолированных клеточных моделях из разных тканевых структур было установлено, что кандесартан является БАР с наиболее длительно ингибирующим АТ₁ эффектом и в максимальной степени снижающим реакцию на АПІ [8,9].

Связь между дозой и антигипертензивной эффективностью первых четырех БАР – лозартана, вал-

сартана, ирбесартана и кандесартана, оценивали по данным, представленным в FDA (Food and Drug Administration USA), которые были получены в плацебо-контролируемых исследованиях, выполненных двойным слепым методом. В результате проведенного мета-анализа было установлено, что при АГ кандесартан превосходит ирбесартан, активный метаболит лозартана и валсартана, как по максимальному снижению АД, так и по продолжительности антигипертензивного действия [10,11].

Высокое сродство БАР кандесартана к АТ₁, обеспечивая длительное и стабильное блокирующее действие, оказывает выраженное органопротективное влияние на органы-мишени: сердце, почки и церебральные сосуды. В экспериментальных работах было показано, что кандесартан более существенно по сравнению с эналаприлом снижал количество инсультов, массу гипертрофированного ЛЖ и экскрецию белка с мочой. При этом органопротективные свойства кандесартана сохранялись при отсутствии изменений АД. У экспериментальных животных с АГ и спонтанными инсультами лечение кандесартаном в дозах, не влияющих на АД, достоверно снижало частоту инсультов по сравнению с контрольной группой. При лечении животных кандесартана циклестилом наблюдается дозозависимое уменьшение потребления воды и высвобождение вазопрессина в течение 24 часов [12].

Объективизация органопротективного действия кандесартана в клинических условиях

Влияние лекарственных средств на структуру и функцию ССС в клинических условиях оценивают по изменению так называемых «суррогатных» конечных точек, таких как гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), структура и функция артерий, микроальбуминурия (МАУ). Они являются прогностически валидными показателями, поскольку коррелируют с отдаленными результатами по твердым конечным точкам, таким как смертность, и могут служить для объективизации эффективности в процессе превентивной терапии.

В рандомизированном, контролируемом исследовании САТСН (Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy) было установлено, что при АГ назначении кандесартана у больных с ГЛЖ в дозе 8-16 мг/сут. или эналаприла в дозе 10-20 мг/сут. сопровождается снижением АД в равной степени, но при этом в группе, получавших кандесартан, наблюдается более существенное уменьшение массы миокарда (ММ) ЛЖ. Через 24 недели достоверное снижение ММЛЖ в группе кандесартана зарегистрировано у 30%, в группе эналаприла у 25%, и через 48 недель у 36% и 30%, соответственно [13].

В контролируемом, рандомизированном, многоцентровом, клиническом исследовании САСНЕТ (Candesartan Atenolol Carotid Hemodynamics Endpoint Trial) у пациентов с гипертрофией в области каротид (регистрируемое эхокардиографически утолщение интима/медиа в сонных артериях) кандесартан в дозе

8-16 мг/сут. или атенолол в дозе 50-100 мг/сут. титровали до достижения целевого уровня АД 140/90 мм рт.ст. с дополнительным применением гидрохлоротиазида (Гх). При измерении толщины интима/медиа (ТИМ) в области общей сонной артерии с применением ультразвуковой методики в М-режиме было установлено, что лечение сопровождалось уменьшением ТИМ в обеих группах. При этом кровоток в области сонных артерий при лечении кандесартаном не снижался, а в группе, получавших атенолол, снизился на 40%. Эти данные свидетельствуют о том, что применение кандесартана сопровождается не только уменьшением патологических структурных изменений сосудов, но и улучшением региональной гемодинамики с повышением кровоснабжения мозга [14,15].

Таким образом, результаты экспериментальных наблюдений о возможности устранять патологические функциональные и структурные изменения в ССС нашли подтверждение в клинических условиях. Было установлено, что кандесартан не только уменьшает ГЛЖ и улучшает функцию магистральных артерий, но и эндотелий-зависимую вазодилатацию мелких резистивных артерий в клинических условиях у больных АГ [16].

Клиническая ценность кандесартана при АГ

Современная стратегия превентивной терапии при АГ базируется на данных сравнительного анализа результатов 29 рандомизированных исследований с включением 162 тыс. пациентов, который показал, что эффективность антигипертензивных средств тесно связана со степенью снижения АД и пропорциональна интенсивности терапии [3]. Достижение целевого уровня АД в соответствии со степенью риска является главной задачей при антигипертензивной терапии. Различия в частоте ССО при лечении АГ «старыми» препаратами — диуретиками (Д) и β-адреноблокаторами (β-АБ), достоверно не отличались от ИАПФ и антагонистов кальция при равной степени снижения АД.

Однако для регулярного приема пациентом рекомендованного лекарственного средства и, следовательно, стабильности коррекции АД переносимость антигипертензивной терапии имеет доминирующее значение. Приверженность терапии при лечении БАР в широкой клинической практике гораздо выше по сравнению с другими антигипертензивными средствами. По переносимости только БАР сопоставимы с плацебо. Важно также, что отличная переносимость кандесартана и других БАР не снижается при увеличении дозы.

Было установлено, что у препаратов из группы БАР имеются клинически значимые различия, как по степени снижения АД, так и по длительности антигипертензивного эффекта. По данным прямого сравнительного исследования антигипертензивной эффективности БАР кандесартана и лозартана в исследованиях CANDLE (**C**andesartan **V**ersus **L**osartan **E**fficacy

Comparison) и CALM (**C**andesartan **A**nd **L**isinopril **M**icroalbuminuria study) [17,18] и по результатам мета-анализа [10,11] контролируемых, клинических исследований, установлено, что кандесартан обладает максимальным антигипертензивным эффектом, за ним следует ирбесартан, затем валсартан и, наконец, лозартан. В рандомизированном, сравнительном, контролируемом исследовании при суточном мониторинге АД было установлено, что кандесартан достоверно более эффективно снижал АД через 24 и 36 часов после приема, чем лозартан. Показатели систолического и диастолического АД (САД и ДАД) в группе получавших кандесартан цилексетил в дозах 8-16 мг/сут. были достоверно ниже, чем при применении лозартана в дозах 50-100 мг/сут. в течение 8 недель. Показатели АД при приеме кандесартана через 48 часов были сопоставимы с таковыми через 24 часа после последнего приема при лечении лозартаном.

Для лечения АГ кандесартан показан в дозах 8-32 мг/сут. Рациональным дополнением к препарату является Гх в дозе 12,5 мг/сут. При дополнительном применении Гх антигипертензивная активность кандесартана даже при использовании в максимальной дозе 32 мг/сут. возрастает, что важно для достижения целевого уровня АД.

АГ — заболевание, в генезе которого участвуют многочисленные эндогенные и экзогенные факторы, но у пациентов с повышенной активностью РААС выше частота ССО. Установлено, что в этой группе больных АГ, благодаря стимулирующему влиянию тканевого АТ на продукцию коллагена и рост фибробластов, чаще развивается кардиальный фиброз [19]. При блокаде АТ₁ устраняется не только вазоконстрикция, уменьшается продукция и высвобождение реактивных кислородных радикалов, задержка натрия и воды, но и уменьшаются фибропролиферативные процессы в ССС. Последний мета-анализ показал, что БАР являются наиболее эффективными средствами, вызывающими регрессию гипертрофии миокарда у больных АГ. Помимо снижения АД блокаторы АТ₁ оказывают дополнительные защитные эффекты в отношении сосудов и сердца, уменьшая процессы патологического ремоделирования с развитием диастолической и/или систолической дисфункции и ССО, характерных для АГ [20].

Накапливается все больше научных доказательств того, что лекарственные средства, снижающие тонус РААС, в т.ч. БАР, при лечении АГ обеспечивают более существенное уменьшение ССО по сравнению со «старыми» антигипертензивными средствами [21].

Эффекты кандесартана при лечении АГ в особых группах

Клиническая ценность кандесартана была установлена при лечении АГ у особых групп пациентов: у перенесших инсульт, у пациентов старческого возраста, у лиц с предгипертонией (предАГ). В проспективном, двойном слепом, плацебо-контролируемом,

рандомизированном, многоцентровом исследовании ACCESS (Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study) изучали безопасность умеренного снижения АД при назначении кандесартана цилексетила в ранние сроки после инсульта. Кандесартана цилексетил использовали в начальной дозе 4 мг/сут., лишь незначительно снижающей АД, с повышением до 8 мг и затем до 16 мг/сут. Дозу титровали до достижения АД \leq 135/85 мм рт.ст. В группе сравнения кандесартан назначали в более отдаленные сроки, начиная с 7 суток, и титровали дозу до достижения АД \leq 140/90 мм рт.ст. Через 12 месяцев терапии общая летальность была зарегистрирована достоверно ниже в группе раннего применения кандесартана на уровне 2,9% по сравнению с пациентами, получавшими на начальном этапе плацебо, у которых летальность соответствовала 7,2%. Частота ССО (кардиоваскулярных и цереброваскулярных, летальных и нелетальных в целом) в группе кандесартана и плацебо составила 9,8% и 18,7% соответственно. Очевидное преимущество терапии кандесартаном послужило основанием для прекращения исследования досрочно. Таким образом, было установлено, что при церебральной ишемии, отсутствии противопоказаний для ранней антигипертензивной терапии у пациентов с инсультом, кандесартан является препаратом с доказанной безопасностью [22].

В исследовании SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) изучали когнитивные функции, развитие деменции и влияние на ССО, летальность и прогноз у лиц старшей возрастной группы при лечении АГ кандесартаном [23,24]. В этом клиническом исследовании участвовали 4937 пациентов старшей возрастной группы (70-89 лет) с мягкой и умеренной АГ. Половина пациентов ($n=2477$) принимала кандесартан в дозе 8-16 мг/сут. и половина – плацебо ($n=2460$); в группе терапии кандесартаном 25% пациентов использовали монотерапию. Комбинацию кандесартана с Д получали 26%, либо кандесартан применяли в комбинации с другими антигипертензивными средствами 49%. В группе активного контроля пациенты вместо кандесартана принимали плацебо и монотерапию Гх в 16%, либо плацебо и комбинации антигипертензивных препаратов в 84%. Наблюдение длилось в среднем в течение 3,7 лет. В группе пациентов, лечившихся кандесартаном, было зарегистрировано более существенное снижение АД, в среднем на 3,2/1,6 мм рт.ст.

Исследование SCOPE продемонстрировало, что БАР кандесартан снижает риск летальности от ССО, риск нелетального ИМ и нелетального инсульта на 10,9%. В целом риск летальных и нелетальных инсультов снизился на 24%, и достоверно на 28% уменьшился риск нелетального инсульта.

Важно отметить, что в группе пациентов, не получавших активных антигипертензивных лекарственных средств дополнительно к Гх в дозе 12,5 мг/сут., разница в показателях САД и ДАД по сравнению с

подгруппой монотерапии кандесартана цилексетилом составляла в среднем 4,6 мм рт.ст и 2,6 мм рт.ст., соответственно, в пользу кандесартана. При оценке результатов в этих подгруппах монотерапии достоверно на 32,1% уменьшилась частота тяжелых ССО в группе кандесартана по сравнению с группой пациентов, получавших лишь базисную терапию Гх. Общая летальность также была на 27% достоверно ниже, и сердечно-сосудистая летальность на 29% ниже в группе больных, принимавших кандесартан.

Анализ в подгруппах с изолированной систолической гипертензией ($n=1518$) выявил достоверное снижение на 42,5% случаев летальных и нелетальных инсультов в группе кандесартана по сравнению с пациентами, получавшими другие антигипертензивные препараты. При этом различия в уровне средних показателей САД и ДАД у этих пациентов составляли 2 мм рт.ст и 1 мм рт.ст., соответственно.

Таким образом, в исследовании SCOPE было установлено, что кандесартан достоверно снижает сердечно-сосудистую летальность и заболеваемость у старых и очень старых больных мягкой и умеренной АГ. При этом лечение кандесартаном сопровождается достоверным улучшением когнитивных функций у больных и позитивным влиянием на качество жизни (КЖ) [23,24].

Возможность отсрочить развитие клинически диагностируемой стойкой АГ изучали в плацебо-контролируемом, клиническом исследовании TROPHY (Trial of Preventing Hypertension) у пациентов с предАГ [25].

ПредАГ определяется как состояние с уровнем САД в диапазоне 120-139 мм рт.ст. или ДАД в диапазоне 80-89 мм рт.ст. ПредАГ сопровождается значительным риском ССО. Гипертрофию артериол и дисфункцию эндотелия с большим постоянством обнаруживают при этом состоянии.

Несмотря на то, что на всех стадиях АГ коррекция АД имеет первостепенное значение, прогностически важно начинать коррекцию повышенного АД как можно раньше при отсутствии клинически выраженных необратимых изменений ССС, т.е. в самом начале сердечно-сосудистого континуума. У мало мотивированных пациентов с неосложненной АГ и предАГ отличная переносимость БАР становится важным преимуществом при длительной превентивной терапии.

В исследовании TROPHY была поставлена цель изучения частоты перехода предАГ в клиническую форму после окончания лечения и возможности уменьшить частоту перехода в клинически стабильную АГ в период лечения кандесартаном пациентов с предАГ.

В исследование включали пациентов в возрасте 30-65 лет, ранее не получавших антигипертензивных средств. Терапия кандесартана цилексетилом в дозе 16 мг 1 раз в сутки в течение 2 лет сопровождалась значительным на 66% снижением кумулятивной час-

тоты перехода в АГ в течение периода активного лечения.

Лечение кандесартаном обеспечивало также отсрочку развития АГ в последующие 2 года наблюдения после завершения периода активной терапии кандесартаном. За 4-летний период приблизительно у 2/3 наблюдаемых с предАГ, получавших плацебо, развилась АГ I степени. Различия абсолютных показателей перехода в АГ в группах сравнения через 4 года составили 9,8%. Относительный риск перехода в клинически выраженную АГ через 4 года был на 15,6% ниже у пациентов, которые в течение 2 первых лет наблюдения принимали кандесартан.

В исследовании TROPHY была впервые доказана возможность медикаментозно скорректировать самоиндуцируемый процесс прогрессирования патологии и отсрочить развитие клинически диагностируемого заболевания у лиц с предАГ после окончания активного лечения кандесартаном и снизить риск перехода в клиническую стадию во время активного лечения кандесартаном.

Исследование TROPHY еще раз доказало важнейшую роль РААС в становлении порочного круга патологических процессов, которые приводят к развитию стойкой АГ.

Исследование влияния кандесартана на метаболизм

Антигипертензивные средства из разных по механизму действия групп отличаются по влиянию на метаболические процессы в организме. Установлено, что Д и β-АБ снижают чувствительность к инсулину, что может иметь важные клинические последствия, особенно у пациентов с высоким риском развития СД. В связи с вероятностью неблагоприятных сдвигов в метаболизме у пациентов с АГ в процессе медикаментозной антигипертензивной терапии в двойном слепом, рандомизированном исследовании ALPINE (Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation) у 392 пациентов с вновь выявленной и ранее нелеченой, слабо выраженной или умеренно выраженной АГ сравнивали эффекты кандесартана цилексетила в дозе 16 мг/сут. и его комбинации с фелодипином в дозе 2,5-6 мг/сут. в сравнении с эффектами при лечении Гх в дозе 25 мг/сут. или с эффектами комбинации Гх с ателололом в дозе 50-100 мг/сут. При этом контролировали электролиты крови, уровень глюкозы, показатели липидного профиля и КЖ [26].

Через год терапии уровень снижения АД в клинически сопоставимых группах пациентов с АГ достоверно не отличался. Однако в группе с режимом терапии на основе Д зарегистрировано достоверное повышение уровня глюкозы и инсулина в крови натощак по сравнению с группой, получавшей лечение с кандесартаном. В группе терапии с применением Гх через 6 и 12 недель лечения наблюдали достоверное повышение уровня триглицеридов и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой

плотности по сравнению с группой, лечившейся кандесартаном.

В конце исследования было установлено, что целевой уровень АД < 130/85 мм рт.ст. у больных < 65 лет и 140/90 мм рт.ст. в более старшей возрастной группе был достигнут у 29% на монотерапии кандесартаном без добавления фелодипина. В группе Гх на монотерапии целевого уровня АД достигли только 16% пациентов.

В группе лиц, принимавших Гх, у 8 пациентов развился СД и лишь у 1 пациента в группе кандесартана. Исходно в группе кандесартана было 12 пациентов с метаболическим синдромом (МС) по критериям ВОЗ и в группе с Гх 13 пациентов. По окончании исследования признаки МС выявлены у 18 больных в группе Гх и у 5, лечившихся кандесартаном.

По мере завершения контролируемых, клинических исследований ССЗ, в генезе которых участвует РААС, накапливается все больше доказательств, основанных на документированных результатах изучения клинической ценности БАР, об их положительном влиянии на метаболизм.

В исследовании ALPINE было установлено, что монотерапия кандесартаном или применение его в комбинации с фелодипином сопровождается не только коррекцией АД, но и улучшением метаболического статуса у пациентов, в отличие от нежелательных изменений липидов плазмы и снижения чувствительности к инсулину при лечении АГ, используя Гх.

В рандомизированных, широкомасштабных, клинических исследованиях было показано, что развитие новых случаев СД достоверно в среднем на 25% меньше при лечении АГ лекарственными средствами, снижающими тонус РААС, чем при назначении β-АБ или Д [27,28].

Результаты исследований по изучению эффективности БАР при АГ с включением лиц с клинически диагностированным СД были подвергнуты метаанализу, который показал, что по сравнению с антигипертензивными лекарственными средствами, применявшимися в контрольных группах, БАР снижают риск тяжелых ССО в целом на ~ 10%, а инсульта или СН на ~ 15-20% [27-30].

В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) с лозартаном при АГ и в исследовании SCOPE с кандесартаном у очень пожилых пациентов с АГ, а также в исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), в котором использовали диован для коррекции повышенного АД было установлено уменьшение случаев развития СД на 25%, 20%, и 23% соответственно [23,24,28,29]. При СН применение кандесартана в течение 2-4 лет для лечения больных по программе CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) привело к достоверному снижению частоты СД на 22% у пациентов, большинство из которых получали Д [31]. Этот факт имеет важное клиническое значение, т.к.

свидетельствует о возможности профилактики СД при медикаментозном снижении тонуса РААС у пациентов с АГ и ХСН независимо от базисной терапии и возраста.

Широкомасштабные, клинические исследования показали, что у больных СД лекарственные средства, снижающие тонус РААС, проявляют нефропротективное действие. Первое плацебо-контролируемое исследование, в котором оценивали суррогатные критерии, такие как МАУ, при назначении БАР показало, что при приеме кандесартана в дозе 8-16 мг/сут. в течение 12 недель экскреция альбумина с мочой снижается, а в группе плацебо достоверно возрастает. В дальнейшем было установлено достоверное снижение риска удвоения креатинина сыворотки и развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности при применении БАР у больных СД типа 2, а также смертности независимо от ее причин на 20% по сравнению с плацебо и на 23% по сравнению с амлодипином. Эти эффекты были независимы от изменений АД [32].

Эффективность кандесартана при ХСН

В пилотном исследовании RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction pilot trial) было установлено, что применение кандесартана в комбинации с ИАПФ и β-АБ при ХСН безопасно и не сопровождается дополнительным снижением АД [33].

Программа CHARМ [34] была разработана для установления клинической ценности БАР при лечении СН у пациентов трех групп:

- с низкой (< 40%) фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, которые не получали ИАПФ в связи с непереносимостью (CHARМ-Alternative),
- у пациентов с низкой ФВ ЛЖ, лечившихся ИАПФ (CHARМ-Added),
- у пациентов с сохранной систолической функцией ЛЖ (CHARМ-Preserved).

Конечными точками являлись: смертность от всех причин, сердечно-сосудистая смертность или госпитализации по поводу ХСН.

Большинство пациентов в исследовании CHARМ получали β-АБ, ~ 20% больных с низкой ФВ принимали также спиронолактон. Поэтому исследование CHARМ позволяло решить вопрос насколько использование кандесартана безопасно при его дополнительном применении с комплексом лекарственных средств, предусмотренных для лечения ХСН в соответствии с экспертными рекомендациями.

В исследовании CHARМ-Alternative установлено, что у пациентов с непереносимостью ИАПФ при назначении кандесартана в качестве альтернативного ИАПФ средства с титрацией дозы до 32 мг/сут. достоверно на 23% снижались сердечно-сосудистая летальность и госпитализации в связи с СН, т.е. эффективность кандесартана оказалась сопоставимой с эффективностью ИАПФ в исследовании SOLVD (Studies Of

Left Ventricular Dysfunction). При этом в течение первого года в исследовании CHARМ-Alternative отмечено снижение общей летальности на 37%. В этой группе большинство пациентов получали также β-АБ. Таким образом, установлено, что у пациентов с низкой ФВ ЛЖ, принимающих β-АБ и не переносящих ИАПФ, кандесартан является высоко эффективным средством.

В исследовании CHARМ-Added были получены данные, которые дали ответ на вопрос об эффективности и безопасности назначения кандесартана при ХСН в дополнение к ИАПФ, применявшемуся в дозах, для которых доказана эффективность в широкомасштабных клинических исследованиях. 66% пациентов, завершивших исследование, получали также β-АБ. В этой группе пациентов с адекватной комбинированной терапией дополнительное назначение кандесартана в течение 3-летнего периода достоверно на 15% снижало относительный риск летальности от ССО и госпитализаций, связанных с прогрессированием СН. Еще более выраженный эффект с уменьшением риска летальности, независимо от ее причин, был зарегистрирован через год лечения кандесартаном. Таким образом, повышение эффективности терапии при дополнительном назначении кандесартана при комбинированном лечении ХСН ИАПФ и β-АБ было достоверным и безопасным.

Показано, что комбинированная терапия с применением кандесартана, ИАПФ и β-АБ оказывает благоприятное влияние на процессы ремоделирования сердца, что возможно стало одним из механизмов достоверного снижения сердечно-сосудистой летальности и заболеваемости, зарегистрированных в исследовании CHARМ-Added.

Тем не менее, экспертная группа подчеркивает, что при лечении любым препаратом, снижающим тонус РААС, остается важным контроль за электролитами, т.к. склонность к гиперкалиемии характерна комплексной терапии и особенно у пациентов, принимающих спиронолактон или другой антагонист альдостерона.

В исследовании CHARМ-Preserved изучали клиническую ценность кандесартана у пациентов с ХСН и сохранной систолической функцией ЛЖ. За последнее десятилетие было установлено, что ХСН с сохранной систолической функцией является распространенным синдромом с неблагоприятным прогнозом. Госпитализация для этой группы пациентов требуется не реже чем для пациентов со сниженной ФВ. Остается не установленной методология лечения пациентов этой группы. CHARМ – первое, завершённое, клиническое исследование, в котором решалась проблема эффективности терапии ХСН с сохранной систолической функцией с применением БАР. Обоснованием для использования кандесартана послужили результаты экспериментальных работ, в которых было отмечено, что АТII играет ведущую роль в развитии гипертрофии миокарда и уменьшает расслаб-

ление ЛЖ, повышая его ригидность. БАР улучшают диастолическое наполнение ЛЖ и уменьшают ГЛЖ.

В плацебо-контролируемое исследование SHARM-Preserved были включены 3023 больных с ХСН и сохранной систолической функцией. Первичными конечными точками в этом исследовании служили сердечно-сосудистая смертность или госпитализация в связи с утяжелением ХСН. В группе пациентов с ХСН и сохранной систолической функцией кандесартан достоверно снижал число госпитализаций, связанных с ухудшением течения ХСН. Эту группу составили пациенты с ХСН, которых ранее не включали в клинические исследования при изучении эффективности лекарственных средств, поэтому результаты, полученные в исследовании SHARM, являются клинически очень важными. Численность пациентов с сохранной систолической функцией сердца, у которых СН обусловлена преимущественно нарушениями диастолической функции ЛЖ, увеличивается в старших возрастных группах.

Кандесартан повышал переносимость физических нагрузок и снижал функциональный класс (ФК) ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) во всех трех группах пациентов.

В первых исследованиях по оценке эффективности блокаторов АТ₁ при ХСН с применением лозартана и валсартана не удалось получить убедительных данных о дополнительном положительном воздействии БАР при назначении их больным, лечившимся ИАПФ и β-АБ. Однако лозартан в низкой дозе 50 мг/сут. был более эффективен, чем плацебо, а валсартан в дозе 160 мг 2 раза в сутки повышал эффективность терапии в группе, где 93% пациентов принимали ИАПФ, и не уступал по эффективности ИАПФ у больных, не принимавших ИАПФ. По окончании исследования SHARM была окончательно доказана эффективность БАР при ХСН. Программа исследования с применением кандесартана показала, что БАР кандесартан при титрации дозы до 32 мг/сут. способен достоверно снижать летальность и частоту госпитализаций, связанных с прогрессированием ХСН. Кандесартан способен снижать общую летальность, независимо от причин, при ХСН у больных с низкой ФВ ЛЖ, принимающих ИАПФ, β-АБ и спиронолактон.

Популяция пациентов, включенных в исследования по программе SHARM, отличалась от тех, кто лечился валсартаном и лозартаном. Тем не менее, результаты исследований свидетельствуют, что БАР отличаются по клинической эффективности при ХСН, и их дозировки имеют важное значение. В свете данных, полученных в контролируемых, клинических исследованиях по программе SHARM, дополнительное использование кандесартана может существенно снизить летальность, улучшить течение ХСН и КЖ больных этой группы. Разумеется, такая терапия требует знаний по методологии титрации дозы препарата и контролю за действием лекар-

ственной терапии. Существует общая согласованная позиция экспертов о том, что при ХСН клиницисты должны применять только препараты с доказанной клинической целесообразностью и в дозах, для которых установлена их эффективность в рандомизированных, клинических исследованиях [34].

Клинические исследования по оценке БАР при ХСН в целом показали, что они более эффективны, чем плацебо, и что они эффективны и безопасны при использовании в комбинации с ИАПФ. Блокада АТ₁ обеспечивает дополнительные положительные эффекты на сердце при комбинированном использовании с ИАПФ, поскольку является более специфическим и полным медикаментозным методом устранения негативных влияний АП II.

В настоящее время в соответствии с экспертными рекомендациями Европейского Общества Кардиологов больные с ХСН и низкой ФВ ЛЖ должны получать лечение в соответствии с ФК ХСН (НУНА), которое включает: ИАПФ, β-АБ с доказанной эффективностью при ХСН и спиронолактон, если ухудшается клиническая картина ХСН, несмотря на проводимую терапию. При непереносимости ИАПФ они могут быть заменены БАР, либо можно назначить БАР в дополнение к ИАПФ больным, которые не переносят β-АБ. При тяжелой ХСН обосновано дополнительное назначение спиронолактона и дигоксина для улучшения КЖ, если у пациента с низкой ФВ остаются выраженные клинические симптомы ХСН.

Лечение с использованием этих групп лекарственных средств предусмотрено также экспертными рекомендациями американских кардиологов (АСС/АНА). Однако начало лечения с применением ИАПФ или БАР при этом тактически не связывается с наличием клинической симптоматики ХСН или ее тяжестью, а показано еще на стадии структурных изменений в сердце без симптомов СН. Антагонисты альдостерона рекомендованы для терапии СН с симптомами, выраженными даже в покое, несмотря на максимально интенсивную медикаментозную терапию.

Заключение

Внедрение в клиническую практику блокаторов АТ₁ позволяет медикаментозно предотвратить развитие нейрогормональных процессов, создающих патофизиологическую основу для прогрессирования АГ, атеросклероза, ГЛЖ и развития ХСН. В настоящее время органопротективная эффективность лекарственных средств, блокирующих специфические АТ₁ клинически доказана:

- при АГ;
- при диабетической нефропатии, причем их эффективность проявляется независимо от их антигипертензивного действия;
- при сосудистых заболеваниях мозга;
- при ХСН с систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ.

Литература

- Cipollone F, Fasia M, Iezzi A, et al. Blockade of the angiotensin II type I receptor stabilizes atherosclerotic plaques in humans by inhibiting prostaglandin E2-dependent matrix metalloproteinase activity. *Circulation* 2004; 109: 1482-8.
- Candido R, Allen TJ, Lassila M, et al. Irbesartan but not amlodipine suppresses diabetes-associated atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: 1536-42.
- 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
- Dzau V. The cardiovascular continuum and rennin-angiotensin-aldosterone system blockade. *J Hypertens* 2005; 23(Suppl): S9-17.
- Cohn JN, Tognoni G. A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
- Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-6.
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin converting enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
- Morsing P, Adler G, Brandt U, et al. Mechanistic Differences of various AT1-receptor blockers in isolated vessels of different origin. *Hypertension* 1999; 33: 1406-13.
- Ojima M, Inada Y, Shibouta Y, et al. Candesartan (CV-11974) dissociates slowly from the angiotensin AT1-receptor. *Eur J Pharmacol* 1997; 319: 137-46.
- Elmfeldt B, Meredith P. The relationship between dose and antihypertensive effect of four AT1-receptor blockers. Differences in potency and efficacy. *Blood Pressure* 2002; 11: 293-301.
- Clinical comparative trials of angiotensin II type I (AT1) – receptor blockers. *Blood Pressure* 2001; 10(Suppl 3): 11-7.
- Timmermans PB. Pharmacologic properties of angiotensin II receptor antagonists. *Can J Cardiol* 1999; 15(Suppl F): 26F-8.
- Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20: 2293-300.
- Ariff B, Zambanini A, Vamadeva S, et al. Differing effects of candesartan cilexetil and atenolol on carotid artery remodelling and carotid flow in hypertension. *Circulation* 2003; 108(17Suppl): IV-452. Abstract.
- Ariff B, O'Neill A, Stanton A, et al. Candesartan cilexetil and atenolol have different effects on common carotid artery remodelling in hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: S153-4. Abstract.
- Wassmann S, Hilgers S, Laufs U, et al. Angiotensin II type I receptor antagonism improves hypercholesterolemia-associated endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1208-12.
- Gradman AH, Lewin A, Bowling BT, et al. Comparative effects of candesartan cilexetil and losartan in patients with systemic hypertension. Candesartan Versus Losartan Efficacy Comparison (CANDLE) Study Group. *Heart Dis* 1999; 1: 52-7.
- Bakris G, Gradman A, Reif M, et al. Antihypertensive efficacy of candesartan in comparison to losartan: the CALM study. *J. Clin Hypertens* 2001; 3: 16-21.
- Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-65.
- Klingbell AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41-6.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 march 2003. *J Hypertens* 2003; 21: 1055-76.
- Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. The ACCESS Study. Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699-703.
- Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): Principal results in subgroups of patients. *Blood Press* 2005; 14: 31-7.
- Lundkvist J, Ekman M, Kartman B, et al. The cost-effectiveness of candesartan-based antihypertensive treatment for the prevention of nonfatal stroke: Results from the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Hum Hypertens* 2005; 19: 569-76.
- Julius S, Nesebitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. (TROPHY). *N Engl J Med* 2006; 354-7.
- Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, et al. Metabolic outcome in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE) J Hypertension 2003; 21: 1563-74.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703-13.
- Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20: 1879-86.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al., for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; @http://image.the-lancet.com/extras/04art4187web.pdf.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al., for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, et al. Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Program (CHARM). Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation* 2005; 112: 48-53.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
- McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Combination of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. Randomised Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056-64.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.

Поступила 30/07-2007

Следствия и уроки исследования ASCOT

С.А. Бойцов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс. Москва, Россия

ASCOT study: consequences and lessons

S.A. Boytsov

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Результаты исследования ASCOT в значительной степени повлияли на содержание Британских национальных рекомендаций по артериальной гипертензии (АГ) 2006 и Европейского общества АГ 2007. Исследование показало, что лечение АГ «новыми» антигипертензивными препаратами, блокаторами кальциевых каналов и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, более эффективно и в метаболическом отношении более безопасно, чем лечение «старыми» препаратами: диуретиками и β -адреноблокаторами. Продемонстрировано, что понятие «органопroteкция сосудов» должно предполагать торможение развития не только атеросклероза, но и снижение жесткости артерий. При этом снижение артериального давления (АД) в аорте прогностически более значимо, чем снижение АД в плечевой артерии; способность уменьшать жесткость артерий относится к важнейшим свойствам антигипертензивных препаратов. Несмотря на факты меньшей эффективности β -адреноблокаторов в профилактике осложненной АГ, этот класс препаратов сохраняет свое место среди основных антигипертензивных средств.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, исследование ASCOT, органопroteкция, жесткость сосудов, β -адреноблокаторы.

ASCOT study results influenced the content of the British National guidelines on arterial hypertension (AH) 2006 and the European Hypertension Society guidelines 2007. This study demonstrated that AH treatment with “new” antihypertensives (calcium antagonists, ACE inhibitors) is more effective and more metabolically safe than treatment with “old” agents (diuretics, beta-adrenoblockers). It has been shown that vessel organo-protection includes not only delaying atherosclerosis progression, but also decreasing arterial stiffness. Reducing blood pressure (BP) in aorta is more important than brachial BP decrease; arterial stiffness reduction is one of the crucial characteristics of antihypertensive medications. Despite lower effectiveness of beta-adrenoblockers in AH complication prevention, these agents still remain among main antihypertensive classes.

Key words: Arterial hypertension, ASCOT study, organo-protection, vessel stiffness, beta-adrenoblockers.

Закончившееся в 2005г исследование ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) относится к числу наиболее цитируемых в научных публикациях по проблемам артериальной гипертензии (АГ) и имеющих наибольшее число ссылок в поисковых системах Internet. Этот факт обусловлен не столько масштабностью исследования (19342 больных АГ, продолжительность 7 лет) и относительной «свежестью» результатов, сколько тем влиянием, какое оно оказало на представления об органах-мишенях, задачах лечения АГ и, наконец, о сравнительной эффективности различных классов антигипертензивных препаратов.

Хотя исследование ASCOT началось в 1998г, задумано оно было еще в 1989г в целях выяснения, являются ли «новые» и «дорогие» блокаторы кальциевых каналов (БКК) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) более эффективными, чем «старые» и «дешевые» β -адренобло-

каторы (β -АБ) и диуретики (Д) в лечении АГ [1]. «Старые» и «дешевые» препараты к тому времени уже доказали свою высокую антигипертензивную эффективность. По итогам мета-анализа 17 клинических исследований (47 тыс. больных АГ) было показано, что снижение систолического артериального давления (САД) на 10-12 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) на 5-6 мм рт.ст. сопровождается уменьшением риска развития осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) на 16%, инсульта на 38%, сердечно-сосудистой смертности на 21% и общей смертности на 13% [2], что по сути дела подтвердило целесообразность активной терапии АГ и определило основу стратегии современной «гипертензиологии». Новым классам препаратов еще предстояло доказать свои позиции, и по замыслу организаторов это надо было сделать в исследованиях с прямым сопоставлением эффектов различных классов антигипертензивных средств.

©С.А. Бойцов, 2007
e-mail: prof-boytsov@mail.ru
Тел.: (495)149-01-41

Исследование ASCOT ожидалось с повышенным интересом еще и потому, что спланированное с такими же целями чуть позже, но закончившееся на 3 года раньше исследование ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) не принесло триумфальной победы «нового» над «старым». Исследование ALLHAT показало, что ИАПФ лизиноприл, БКК амлодипин и Д хлорталидон не имели достоверных различий в плане снижения частоты смертельных исходов от ИБС и развития нефатальных инфарктов миокарда (ИМ) – первичная конечная точка. В процессе исследования выяснилось, что ни амлодипин, ни лизиноприл не имели преимуществ над хлорталидоном в профилактике основных коронарных событий или увеличения продолжительности жизни. При этом, хотя хлорталидон не отличался от амлодипина в предупреждении всех сердечно-сосудистых событий, он был эффективнее в профилактике сердечной недостаточности (СН), как случаев с госпитализацией, так и случаев с фатальным исходом. Кроме того, Д хлорталидон имел преимущество над лизиноприлом в предупреждении инсультов и развития СН [3].

Исследование ASCOT, как и ALLHAT, имело две программы: ASCOT-BPLA (blood pressure lowering arm) и ASCOT-LLA (lipid lowering arm). В период с февраля 1998г по май 2000г были включены в исследование 19342 больных АГ. Из них абсолютное большинство (n=19257) участвовало в программе ASCOT-BPLA; при этом одна половина (n=9639) в дальнейшем получали комбинацию амлодипина с периндоприлом, а вторая половина (n=9618) – комбинацию атенолола с Д бендрофлуметиазидом. Из общего числа больных пациенты (n=10305) с уровнем общего холестерина (ОХС) $\leq 6,5$ ммоль/л одновременно участвовали в программе ASCOT-LLA, где получали терапию аторвастатином или плацебо [1].

Основной задачей программы ASCOT-BPLA, где первичной конечной точкой также как и в исследовании ALLHAT, было сравнение частоты развития нефатальных ИМ (с клинической симптоматикой и без нее) и всех случаев смерти от ИБС на фоне стандартного («старого») режима антигипертензивной терапии (β -АБ±Д) и современного режима лечения (БКК±ИАПФ). Второстепенной задачей программы ASCOT-BPLA – вторичные конечные точки, являлось сравнение влияния двух антигипертензивных режимов на частоту развития:

- нефатального ИМ (только с клиническими проявлениями) и всех случаев смерти от ИБС;
- всех случаев летальных исходов;
- всех случаев сердечно-сосудистой смерти;
- фатальных и нефатальных инсультов;
- фатальных и нефатальных случаев СН;
- нефатальных ИМ, фатальных исходов ИБС, фатальной и нефатальной СН, стабильной и нестабильной стенокардии – (общая коронарная точка);

– всех сердечно-сосудистых событий, процедур реваскуляризации и сосудистых тромбозов сетчатки.

19,1% больных до включения в исследование не использовали никакой антигипертензивной терапии. По одному антигипертензивному препарату принимали 44,4%, более двух лекарств – 36,5% больных. В момент рандомизации пациенты в зависимости от того, в какую группу они были включены, начинали получать либо 5 мг/сут. амлодипина, либо 50 мг/сут. атенолола. В последующем при недостижении целевого уровня АД – САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст. для больных без сахарного диабета (СД); САД < 130 мм рт.ст. и ДАД < 80 мм рт.ст. для больных с СД, необходимая корректировка терапии осуществлялась через полтора, 3, 6 и 12 месяцев. Алгоритм корректировки терапии представлен в таблице 1.

К концу исследования обнаружили, что в 77,8% случаев больные получали комбинированную антигипертензивную терапию. При этом в группе БКК+ИАПФ в 50% «человеко-лет» использовалась комбинация амлодипина с периндоприлом, а в группе β -АБ+тиазидный Д – в 55% «человеко-лет» комбинация атенолола с бендрофлуметиазидом.

Наблюдательный комитет по безопасности в октябре 2004г рекомендовал досрочно прекратить часть исследования ASCOT по изучению эффективности антигипертензивной терапии (ASCOT-BPLA). Причиной для такого решения послужил факт, что продолжение лечения атенололом и тиазидным Д очевидно увеличивало вероятность развития неблагоприятных исходов по сравнению с лечением амлодипином и периндоприлом. По рекомендации координационного комитета закрытие исследования началось в декабре 2004г, при этом средний период наблюдения составил 5,4 года.

В обеих группах больных произошло существенное снижение САД и ДАД (рисунок 1). Среднее значение АД в группе БКК+ИАПФ составило 136,1/77,4 мм рт.ст., а в группе β -АБ+тиазидный Д – 137,7/79,2 мм рт.ст. В среднем в процессе исследования разница в уровне АД между группами составила 2,7/1,9 мм рт.ст. в пользу больных из группы БКК+ИАПФ. Частота развития нефатальных ИМ (с клиническими проявлениями и без них) и всех случаев смерти от ИБС (первичная конечная точка) была на 10% ниже в этой группе, однако она оставалась недостоверной ($p=0,105$) (рисунок 2). Было обнаружено выраженное достоверное различие по шести из семи показателей вторичных конечных точек в пользу группы «новых» препаратов. В частности, вероятность смерти от всех причин была ниже на 11%, нефатального ИМ (только с клиническими проявлениями) и всех случаев смерти от ИБС – на 13%, всех случаев сердечно-сосудистой смерти – на 24% (рисунок 3), фатальных и нефатальных инсультов – на 23%, нефатальных ИМ, фатальных исходов ИБС, фатальной и нефатальной СН, стабильной и нестабильной стенокардии (общая ко-

Таблица 1

Алгоритм коррекции антигипертензивной терапии в процессе выполнения программы ASCOT-BPLA

	БКК+ИАПФ	β-АБ+Д
1 ступень	Амлодипин 5 мг	Атенолол 50 мг
2 ступень	Амлодипин 10 мг	Атенолол 100 мг
3 ступень	Амлодипин 10 мг Периндоприл 4 мг	Атенолол 100 мг Бендрофлуметиазид 1,25 мг + K ⁺
4 ступень	Амлодипин 10 мг Периндоприл 8 мг	Атенолол 100 мг Бендрофлуметиазид 2,5 мг + K ⁺
5 ступень	Амлодипин 10 мг Периндоприл 8 мг	Атенолол 100 мг Бендрофлуметиазид 1,25 мг + K ⁺ Доксазозин ГИТС 4 мг Доксазозин ГИТС 4 мг
6 ступень	Амлодипин 10 мг Периндоприл 8 мг Доксазозин ГИТС 8 мг	Атенолол 100 мг Бендрофлуметиазид 1,25 мг + K ⁺ Доксазозин ГИТС 8 мг

ронарная точка) – на 13%, всех сердечно-сосудистых событий и процедур реваскуляризации – на 16%.

Анализ положения кривых частоты случаев сердечно-сосудистой смерти показывает, что их расхождение началось через 2 года после начала исследования и приобрело резко выраженный характер через 4 года. Чрезвычайно важным оказалось то, что безопасность терапии АГ при использовании комбинации «новых» антигипертензивных средств была достоверно выше – вероятность развития новых случаев СД оказалась ниже на 30% в группе больных, лечившихся амлодипином и периндоприлом (рисунок 4).

Уровни ХС липопротеинов высокой плотности и калия был достоверно ниже, а масса тела (МТ), концентрации триглицеридов, глюкозы и креатинина оказались на фоне применения атенолола и тиазидного Д достоверно выше, чем при лечении АГ амлодипином и периндоприлом. Этот факт является дополнительным подтверждением большей метаболической безопасности комбинированной терапии с использованием «новых» антигипертензивных средств.

Важно также то, что все выше упомянутые различия оказались характерными не только для контингентов больных в целом, но и для отдельных их групп. Подобные различия были обнаружены для больных, СД и без него, курильщиков и некурящих, больных с избыточной и с нормальной МТ, пациентов старше и младше 60 лет, мужчин и женщин с и без гипертрофии левого желудочка, больных с наличием и отсутствием сосудистых осложнений в анамнезе, пациентов с сохраненной и нарушенной функцией почек, лиц с и без проявлений метаболического синдрома (МС). На основании этих фактов можно заключить, что полученный в ходе исследования эф-

фект носит системный характер и должен по всей видимости иметь универсальный механизм объяснения.

Итак, «новые» препараты БКК и ИАПФ в исследовании ASCOT в режиме прямого сравнения доказали свое преимущество над «старыми» β-АБ и Д. Но результаты этого исследования оказались куда более важными, чем выполнение первоначально поставленной задачи. Они в значительной степени повлияли на развитие представлений об органах-мишенях и связанным с этим расширением целей антигипертензивной терапии. Одновременно, в силу категоричности трактовки результатов, послужили одной из причин горячей дискуссии о месте β-АБ в лечении АГ.

Перечень органов-мишеней при АГ известен каждому студенту, прошедшему курс внутренних болезней, который, как известно, включает сердце, сосуды, почки и головной мозг. Механизмы их поражения и способы протекции являются предметом особого внимания в большом числе исследований, в силу чего новая информация накапливается достаточно быстро. Но наиболее заметный прогресс в течение последних нескольких лет наблюдался при изучении характера и роли поражения крупных сосудов при АГ.

В Рекомендациях по диагностике и лечению АГ Европейского общества по изучению АГ (ЕОАГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2003 [4] подчеркивается, что существуют три основных способа оценки факта и степени поражения артериальных сосудов при АГ: определение толщины комплекса «интима-медиа» (ТИМ) и наличия атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных артериях (СА), измерение параметров эластичности крупных артерий: скорость распространения пульсовой волны (СПВ), величина индекса аугментации (ИА) и оценка функции эндотелия (ФЭ). Однако в том же документе под-

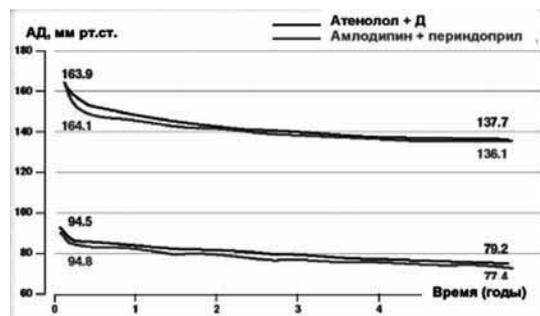


Рис. 1 Динамика САД и ДАД в программе ASCOT-BPLA.

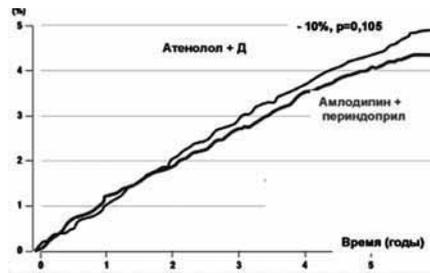


Рис. 2 Частота развития нефатальных ИМ (с клинической симптоматикой и без нее) и всех случаев смерти от ИБС (первичная конечная точка) в программе ASCOT-BPLA.

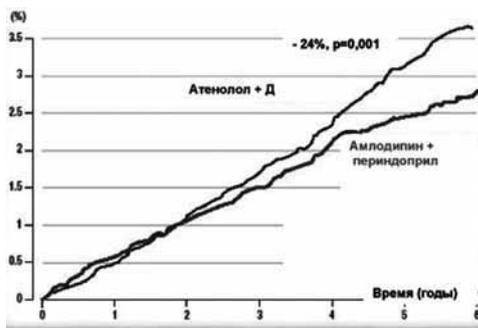


Рис. 3 Частота случаев сердечно-сосудистой смерти в программе ASCOT-BPLA.

черкивается, что доказательная база о прогностической значимости имеется только для показателя ТИМ и факта наличия АСБ в СА.

В последних Рекомендациях по диагностике и лечению АГ ЕОАГ и ЕОК 2007 [5] существенно расширен перечень методов оценки состояния сосудов у больных АГ (таблица 2). Если в отношении предсказательной способности параметров состояния ФЭ, по-прежнему указывается на недостаточность доказательной базы, то показатель СПВ как критерий оценки степени жесткости (а значит и эластичности) крупных сосудов по своей прогностической значимости считается сопоставимым с показателем ТИМ СА. Наряду с исследованиями LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) [6] и REASON (Preterax in regression of Arterial Stiffness in a controlled double-blind study) [7], исследование ASCOT внесло определяющий вклад в расширение представлений не только о способах оценки поражения крупных сосудов, но и о механизмах развития одного из наиболее часто встречающегося и в прогностическом отношении наиболее неблагоприятного гемодинамического варианта АГ – изолированной систолической АГ (ИСАГ).

Частота выявления гемодинамического профиля, характерного для ИСАГ, у больных в возрастном диапазоне 50-59 лет составляет 50%, а у больных > 60 лет – не менее 75% [8]. С учетом того, что большинство больных АГ составляют люди > 50 лет важно правильное понимание ведущих механизмов развития этой формы АГ.

Достаточно давно известно, что основными причинами развития ИСАГ являются снижение эластических свойств аорты, ухудшение депрессорной функции ее дуги и сино-каротидной зоны. Когда говорят о снижении эластических свойств аорты, предполагают, что нарушается один из важнейших механизмов формирования должного уровня ДАД – «возвращение в циркуляцию» в фазе диастолы аккумулярованного в аорте за счет ее расширения в момент систолы примерно 40% от объема сердечного выброса (СВ). Безусловно, нарушение этого механизма играет важную роль в повышении САД и снижении ДАД, а значит в росте крайне неблагоприятного в прогностическом отношении показателя – величины

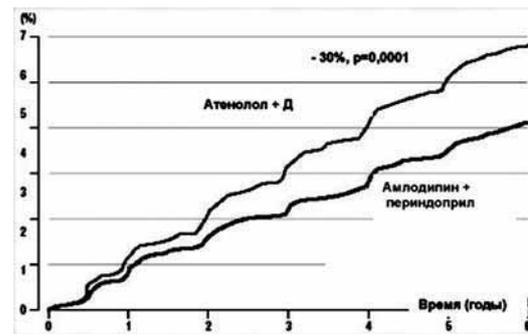


Рис. 4 Частота развития новых случаев СД 2 типа в программе ASCOT-BPLA.

пульсового давления (ПАД). Возможность непрямо регистрировать динамику АД в аорте и крупных сосудах в течение последних 10 лет существенным образом обогатила представления о роли еще одного гемодинамического феномена – феномена отраженной ПВ в норме и при повышенной жесткости сосудов.

Отраженная от бифуркации аорты и бифуркаций других артерий, а также от резистивной части сосудистого русла ПВ, наряду с периферическим сосудистым сопротивлением и феноменом «возвращения в циркуляцию» в фазе диастолы аккумулярованного в систолу объема СВ, играет значимую роль в формировании необходимой для равномерного снабжения органов и тканей кровью величины ДАД. В случае же повышения жесткости аорты и крупных артерий, прямая и отраженная ПВ распространяются с большей скоростью и, поэтому последняя возвращается в аорту не в фазу диастолы, а раньше – в конце систолы, увеличивая, таким образом, уровень САД и уменьшая ДАД, а значит увеличивая значение ПАД. Степень увеличения САД преждевременно вернувшейся отраженной ПВ называется ИА (увеличения). Но если СПВ зависит только от силы сердечных сокращений и жесткости сосудов, то ИА определяется СПВ, амплитудой отраженной волны, длительностью периода изгнания левого желудочка, его фракцией выброса и частотой сердечных сокращений [9]. В связи с этим в Рекомендациях по диагностике и лечению АГ ЕОАГ и ЕОК 2007г в качестве критерия поражения крупных сосудов при АГ, как органа-мишени, предлагается использовать показатель каротидно-фemorальной СПВ > 12 м/с [5].

Основными причинами повышения жесткости крупных артерий являются: их возрастные инволютивные изменения (снижение содержания эластина и фибулина и относительное повышение содержания коллагена); атеросклероз; повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; накопление в стенке сосудов натрия при избыточной солевой нагрузке и неэффективности натрийуреза; нарушение нормальных пропорций содержания гликозаминогликанов, фибронеткина, интегринов и ростовых факторов; повышенная активность матриксных металлопротеиназ; сама АГ. Помимо эффекта прямого гидродинамического влияния на жесткость

Таблица 2

Прогностическая значимость, возможность оценки и затратность исследования поражения сосудов при АГ (адаптировано из Рекомендаций по АГ ЕОАГ и ЕОК, 2007)

	Прогностическая значимость	Возможность оценки	Затратность исследования
Каротидная ТИМ	+++	+++	++
Артериальная жесткость (СПВ)	+++	+	++
Плече-лодыжечный индекс	++	++	+
Определение наличия Ca ²⁺ в коронарных артериях	+	+	++++
Степень фиброзирования сердца и сосудов	?	+	++
Маркеры циркулирующего коллагена	?	+	++
ФЭ	++	+	+++

Таблица 3

Результаты изучения периферического и центрального АД в субисследовании SAFE программы ASCOT-BPLA

Параметр	Атенолол ± тиазидный Д	Амлодипин±периндоприл	p
САД _{па}	133,9	133,2	0,2
ДАД _{па}	78,6	76,9	<0,0001
ПД _{па}	55,3	56,2	0,06
ЧСС	58,6	69,3	< 0,0001
САД _а	125,5	121,2	< 0,0001
ПД _а	46,4	43,3	< 0,0001

Примечание: па – плечевая артерия, а – аорта.

сосудистой стенки, повышенное АД служит механизмом активации многих из выше перечисленных факторов.

Появление нового критерия поражения крупных сосудов, как органа-мишени, соответственно, выдвинуло новые требования к свойствам антигипертензивных препаратов, а именно способности снижать жесткость стенки аорты и артерий [9]. Прямым следствием снижения жесткости сосудов является уменьшение САД и меньшая степень снижения ДАД. Интересен и важен тот факт, что уровень САД в плечевой артерии (ПА) при повышенной жесткости артерий может быть выше, чем центральное АД в аорте, что было зафиксировано в субисследовании SAFE (Conduit Artery Functional Endpoint) исследования ASCOT (таблица 3). Одной из причин этого феномена является то, что в ПА при повышенной артериальной ригидности САД может быть увеличено не только отраженной волной от самой верхней конечности, но и подоспевшей отраженной волной от нижней половины туловища. Одновременно известно, что основная гемодинамическая нагрузка на сердце определяется именно центральным давлением в аорте, которое жестко связано с вероятностью развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [10].

Субисследование SAFE внесло весьма существенный вклад в понимание важности способности антигипертензивных средств снижать жесткость сосудов и, таким образом, помогло в интерпретации результатов исследования ASCOT. Само по себе это субисследование было не малым. В него были включены 2073 больных из 5 центров через год после начала ASCOT-BPLA. Все больные к моменту включения в субисследование достигли целевого уровня АД. По своим характеристикам они полностью соответство-

вали популяции больных исследования ASCOT. Центральное давление в аорте определялось расчетным путем с помощью метода аппланационной тонометрии посредством регистрации характеристик ПВ лучевой артерии. Каждому больному в течение 3 лет в среднем было выполнено 3,4 измерения.

У больных, включенных в субисследование, САД на ПА не различалось у пациентов, получавших «старый» и «новый» варианты терапии, однако ДАД на ПА было высоко достоверно ниже у больных, лечившихся амлодипином (таблица 3). Вследствие этого ПАД у этих больных оказалось несколько выше, но недостоверно. Несмотря на отсутствие различий в уровне САД на ПА, САД и ПАД в аорте были высоко достоверно ниже у больных, лечившихся амлодипином и периндоприлом.

Можно полагать, что феномен более выраженного снижения АД в аорте на фоне применения БКК+ИАПФ, чем комбинации β-АБ+Д послужил в исследовании ASCOT одной из основных причинной более выраженного снижения числа смертельных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний при мало отличающейся степени снижения АД в ПА. Сочетание атенолола и бендрофлуметиазида снижало ПАД в ПА на > 0,9 мм рт.ст. (p=0,06), чем комбинация амлодипина и периндоприла, тогда как ПАД в аорте на 3 мм рт.ст. (p<0,001) больше снижалось при использовании сочетания БКК+ИАПФ.

Результаты исследования ASCOT послужили одной из причин горячей дискуссии о месте β-АБ в лечении АГ, точнее, причиной обсуждения стали результаты, опубликованные в 2005-2006гг. мета-анализов [11], предложений Британских рекомендаций по АГ 2006 и в меньшей степени мета-анализа [12]. Британские рекомендации по АГ 2006 как и предшеству-

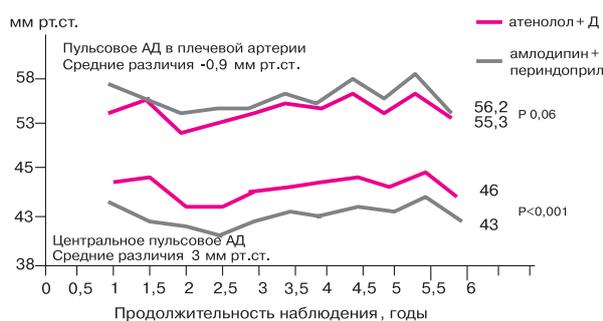


Рис. 5 Результаты исследования ASCOT-CAFE: динамика ПАД в аорте и ПА на фоне комбинированной терапии БКК+ИАПФ и β-АБ+тиазидный Д.

ющая версия 2004, разработаны на основе мета-анализа исследований по лечению АГ [13]. Если результаты любого мета-анализа являются всего лишь «информацией к размышлению», то положения Рекомендаций рассматриваются как «руководство к действию». Поэтому к предложениям Британского Руководства по диагностике и лечению АГ 2006г было приковано столь пристальное внимание кардиологической общественности.

Всего в мета-анализ, лежащий в основе этого документа, были включены 20 исследований, из них 7 с применением β-АБ: ASCOT – атенолол vs амлодипина, ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) – атенолол vs лацидипина, HAPPHY (Heart Attack Primary Prevention in Hypertension trial) – атенолол/метопролол vs бендрофлюметиазида/гидрохлортиазида, INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study) – атенолол+трандалаприл vs верапамил+трандалаприл, LIFE – атенолол vs лозартана, MRC (Medical Research Council study) – пропранолол vs бендрофл юметиазида, MRC-O – атенолол vs гидрохлортиазида+амилорида. Следует отдельно отметить, что все эти исследования вошли в другие мета-анализы [11, 12], а также то, что в 6 из этих 7 исследований использовали атенолол, и только в одном пропранолол. Основные итоги мета-анализа Британского Руководства по диагностике и лечению АГ 2006 представлены в таблице 4.

Факты низкой эффективности β-АБ в отношении предупреждения инсультов по сравнению с Д, блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) и БКК, а также достоверно более высокая вероятность развития новых случаев СД в сравнении с БРА и БКК, послужили основанием для весьма категорич-

ных выводов Британских рекомендаций в отношении назначения β-АБ для лечения АГ. В частности, эти рекомендации предписывают более не рассматривать β-АБ как средства выбора для начала антигипертензивной терапии, но предлагают считать β-АБ как средство выбора для лечения АГ у молодых (< 55 лет) пациентов, особенно в следующих случаях:

- беременность;
- высокий уровень симпатической активности;
- при непереносимости или наличии противопоказаний к назначению ИАПФ и БРА.

В связи с категоричностью выводов Британских рекомендаций и мета-анализа 2005 [11] с определенным нетерпением ожидался выход в свет новой редакции Рекомендаций по диагностике и лечению АГ ЕОАГ-ЕОК. Европейский документ в специальном разделе «Исследования с β-блокаторами» представил свою позицию, имеющую обоснованный и взвешенный характер по этому вопросу. В разделе указывается, что основным толчком к открытию дискуссии по поводу эффективности β-АБ при лечении АГ явились результаты исследований LIFE и ASCOT, в которых продемонстрировано преимущество БРА и БКК над β-АБ в плане предупреждения инсультов (соответственно LIFE и ASCOT) и смертности (ASCOT), а также то, что эти исследования в значительной степени повлияли на результаты мета-анализа [11] и мета-анализа в Британских рекомендациях 2006г.

В Европейских рекомендациях совершенно справедливо подчеркивается, что результаты обоих мета-анализов должны быть приняты к сведению, однако, с учетом их критической оценки, поскольку исследования LIFE и ASCOT изначально были спланированы для оценки эффективности комбинированной терапии, поэтому абсолютное большинство больных в них получало комбинацию β-АБ с Д. Аналогичное сочетание препаратов имело место у большей части больных в исследовании ALLHAT и оно оказалось не хуже других стратегий терапии в плане предупреждения инсультов. В исследовании INVEST было показано, что β-АБ, как правило, в сочетании с тиазидным Д, по своей эффективности предупреждать ССО сопоставимы с комбинацией недигидропиридинового БКК верапамил и ИАПФ трандалаприла.

Европейские рекомендации обращают внимание на то, что согласно результатам мета-анализа [12] β-АБ в сравнении с плацебо все-таки достоверно сни-

Таблица 4

Сравнительная эффективность лечения АГ β-АБ с другими классами антигипертензивных средств (по результатам мета-анализа Британского Руководства по диагностике и лечению АГ 2006

	Д (HAPPHY, MRC, MRC-O)	БРА (LIFE)	БКК (ASCOT, ELSA, INVEST)
Смертность от всех причин	+4%	+11%	+6%
ИМ	+15%	-5%	+7%
Инсульты	+27%	+25%	+23%
ХСН	-	+5%	+4%
Новые случаи СД	-	+25%	+29%

Примечание: ХСН – хроническая СН.

жают вероятность развития инсультов, и это дает основание полагать, что хотя бы частично неуспех комбинации β -АБ с Д, наблюдаемый в исследовании ASCOT, объясняется меньшей их антигипертензивной эффективностью в сравнении с комбинацией БКК и ИАПФ, главным образом касающейся уровня АД в аорте. Отдельно подчеркивается, что на фоне лечения АГ комбинацией β -АБ с тиазидными Д устойчиво наблюдаются дисметаболические эффекты и учащение развития новых случаев СД.

Окончательно позиция Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов в отношении β -АБ определена в разделе, касающемся лекарственной терапии АГ. В частности, там указано, что в настоящее время существует пять основных классов антигипертензивных средств — тиазидные Д, БКК, ИАПФ, БРА и β -АБ, которые должны использоваться для начала лечения АГ в режиме моно- или комбинированной терапии. Там же отмечено, что β -АБ, особенно в комбинации с тиазидными Д, не следует назначать больным с МС или при наличии высокого риска развития СД. В качестве специальных клинических ситуаций, когда использование β -АБ наиболее предпочтительно указываются стенокардия, перенесенный ИМ, ХСН, тахикардия, глаукома и беременность.

Выводы мета-анализов 2005 [11] и Британских рекомендаций 2006, в значительной мере опирающихся на итоги исследований LIFE и ASCOT, являются примером того, как излишне категоричные выводы могут повлиять под удар не только судьбу класса антигипертензивных препаратов, но и саму практику лечения АГ. И только взвешенная и продуман-

ная позиция позволяет этого своевременно избежать. Уже достаточно давно на практике для лечения АГ, в т.ч. ассоциированной с ИБС, применяются новые β -АБ, такие как бисопролол, карведилол и небиволол. Эти препараты в значительной степени лишены присущих пропранололу и атенололу свойств негативно-го влияния на углеводный обмен и жесткость сосудов. Однако понятно, что доказательную базу для этих препаратов придется еще достаточно долго создавать.

Таким образом, основными следствиями исследования ASCOT являются факты и доказательства того, что:

— лечение АГ «новыми» антигипертензивными препаратами (БКК и ИАПФ) более эффективно и в метаболическом отношении более безопасно, чем лечение «старыми» Д и β -АБ (имеются в виду действительно старые β -АБ);

— понятие «органопротекция сосудов» должно предполагать торможение развития не только атеросклероза, но и снижение жесткости артерий;

— уменьшение АД в аорте прогностически более значимо, чем снижение АД в ПА, при этом снижение САД и ПАД не для всех классов препаратов обозначает столь же эффективное уменьшение АД в аорте;

— способность снижать жесткость артерий относится к важнейшим свойствам антигипертензивных препаратов.

Основным уроком исследования ASCOT, наряду с исследованием LIFE, также выступающего в качестве наиболее значимого элемента мета-анализов [11] и Британских рекомендаций 2006, является понимание необходимости быть осторожным при формулировании важных выводов.

Литература

1. Poulter N, Sever P. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. History, results and implications for the management of high blood pressure. Birmingham: Sherborne Gibbs Ltd; 2005.
2. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
3. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALL-HAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
4. 2003 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
5. 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). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
6. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, et al. Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) Study Group: Effect of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288: 1491-8.
7. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME. REASON Project Investigators: Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *JACC* 2004; 43: 92-9.
8. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, et al. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives. Analysis based in National Health and nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001; 37: 869-74.
9. Laurent S, Cockcroft J, Bortel LV, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-600.
10. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries: theoretic, experimental and clinical principles. 5th ed. Edward Arnold, London, 2005; 198p.
11. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β -blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *The Lancet* 2005; 366:1545-53.
12. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006; 24: 2131-41.
13. National Institute of Clinical Excellence (NICE) Clinical Guideline 34 – management of hypertension in adults in primary care, 2006. Available at: www.nice.org.uk. Accessed June 2006.

Поступила 23/07-2007

Новые рубежи в лечении артериальной гипертонии у пациентов с сахарным диабетом

С.А. Шальнова, О.В. Вихирева

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

New advances in treating patients with arterial hypertension and diabetes mellitus

S.A. Shalnova, O.V. Vikhireva

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

Статья содержит обзор литературы по весьма важной проблеме – лечение артериальной гипертонии (АГ) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2). Известно, что АГ встречается в три раза чаще у пациентов с СД-2, а сочетание этих патологий опасно и повышает риск поражения органов-мишеней (ПОМ). В работе дан анализ различных исследований, результаты которых объясняют причины дополнительного увеличения риска ПОМ, и делается вывод, что контроль артериального давления является важным аспектом в лечении больных СД-2. Обсуждаются вопросы о важности метаболических эффектов различных антигипертензивных средств в плане долгосрочного сердечно-сосудистого прогноза.

Ключевые слова: артериальная гипертония, сахарный диабет 2 типа, контроль артериального давления, метаболические эффекты.

The authors present literature review on the important clinical issue – arterial hypertension (AH) management in patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2). In DM-2 individuals, AH prevalence triples, and dangerous combination of AH and DM-2 substantially increases target organ damage (TOD) risk. Analyzing various studies on causes of additional TOD risk increase, the authors conclude that blood pressure control is most important in DM-2 treatment. Clinical importance of antihypertensive agents' metabolic effects in regard to long-term cardiovascular prognosis is discussed.

Key words: Arterial hypertension, Type 2 diabetes mellitus, blood pressure control, metabolic effects.

В последние годы распространенность сахарного диабета 2 типа (СД-2) существенно увеличилась. Эта тенденция отмечается как в развитых, так и в развивающихся странах мира. К 2030г следует ожидать, по меньшей мере, удвоения числа больных СД [1]. Вместе с тем, артериальная гипертония (АГ) в 3 раза чаще встречается у больных СД-2, чем у лиц без СД [2,3]. Важно отметить, что ожирение, пожилой возраст и развивающаяся почечная патология увеличивают частоту развития АГ у пациентов с СД [4]. При этом, как свидетельствуют эпидемиологические исследования, данное сочетание встречается весьма часто [5]. По данным обследования национальной представительной выборки в России насчитывается, по меньшей мере, 2,5 млн. больных АГ и СД (рисунок 1). Известно, что при повышении систолическо-

го артериального давления (САД) на 1 мм рт.ст. вероятность наличия СД возрастает на 1%.

Хорошо известно, что сочетание АГ и СД весьма опасно и приводит к угрожающим последствиям, существенно повышая риск поражения почек, развития инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС), застойной сердечной недостаточности (СН), атеросклероза периферических артерий, а также риск сердечно-сосудистой смертности. Как показали исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) [6,7] и PROCAM (PROspective Cardiovascular Munster Study) [8], у больных СД АГ увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в большей степени, чем у лиц без нарушений углеводного обмена.

Это дополнительное увеличение риска можно объяснить целым рядом причин, в частности, пов-

реждающим действием повышенного АД на сосудистую стенку, что способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции (ЭД) [9], а также макро- и микроангиопатии и, в частности, развитию порочного круга «АГ-нефропатия». Микроальбуминурия (МАУ) выступает в качестве не только раннего маркера почечного поражения [10], но и индикатора повышенного сердечно-сосудистого риска [11-13]. Увеличивается риск гипертрофии миокарда, его ишемии и СН [14].

Согласно эпидемиологическим данным, риск сердечно-сосудистых событий и смертности в общей популяции начинает повышаться при АД > 115/75 мм рт.ст. и удваивается при повышении САД и диастолического АД (ДАД) на каждые 20 и 10 мм рт.ст., соответственно [15].

В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) post hoc-анализ данных пациентов с СД продемонстрировал достоверное снижение частоты основных сердечно-сосудистых эпизодов при низком целевом уровне ДАД. В группе с целевым ДАД ≤ 80 мм рт.ст. риск основных сердечно-сосудистых событий был вдвое ниже, чем в группе с целевым ДАД ≤ 90 мм рт.ст. [16]. Аналогично, исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), продемонстрировало, что интенсивная антигипертензивная терапия в течение 8 лет ассоциировалась со снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных СД [17]. Различные проявления ССЗ, включая инсульт и почечную патологию, встречались достоверно реже (на 32%) у пациентов, рандомизированных в группу агрессивного контроля АД, по сравнению с участниками из группы менее жесткого контроля. Это исследование впервые отметило достоверное снижение МАУ и ретинопатии при жестком контроле АД. Риск ранней нефропатии снизился на 29%, а риск микрососудистых осложнений — на 37%. В продолжающемся исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) предполагается сравнить эффективность снижения САД до уровней <120 и <140 мм рт.ст. [18].

Согласно современным рекомендациям, целевые уровни АД у больных СД (<130/80 мм рт.ст.) должны быть ниже, чем у лиц без СД (<140/90 мм рт.ст.). У больных с диабетической нефропатией следует стремиться к более низким цифрам АД, при условии хорошей переносимости [19-22].

Таким образом, многие исследователи высказывают мнение, что контроль АД является наиболее важным аспектом лечения больных СД. К сожалению, по данным многочисленных регистров и клинических работ, у большинства пациентов с СД целевые уровни АД так и не достигнуты [23,24]. В частности, по результатам Российского исследования АРГУС (Улучшение выявления, оценки и лечения Артериальной Гипертензии У пациентов Старше 55 лет),

контроль АД у пожилых больных АГ и СД в реальной практике не превышал 0,8% [25].

В связи с этим, задача дальнейшего повышения эффективности антигипертензивной терапии у больных СД остается весьма актуальной.

Закономерно возникает вопрос — какая группа препаратов наиболее эффективна у таких пациентов? В ряде крупных, плацебо-контролируемых, клинических испытаний, с достаточным размером подгрупп больных СД, было убедительно продемонстрировано снижение риска сердечно-сосудистых событий у лиц в группе активной терапии, по сравнению с плацебо. Это отмечалось для всех изучавшихся классов антигипертензивных препаратов: диуретиков (Д), β-адреноблокаторов (β-АБ), антагонистов кальция (АК), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) [26-32].

В последнее время проводят клинические испытания и мета-анализы, в которых различные классы антигипертензивных средств сравнивают друг с другом напрямую. Наиболее убедительные доказательства эффективности получены для препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), особенно при лечении АГ у больных СД-2 с максимально высоким риском ССЗ [33-35]. Продемонстрировано преимущество ИАПФ перед АК в отношении профилактики и замедления прогрессирования МАУ при АГ и СД [36].

Многие клинические исследования ИАПФ и БРА свидетельствуют о положительном эффекте, не ограничивающемся антигипертензивным действием, в отношении профилактики и замедления прогрессирования диабетической нефропатии [32,37,38]. В мета-анализе показано, что ИАПФ и БРА оказывают положительное влияние, замедляя прогрессирование МАУ и диабетической нефропатии [39]. Однако достоверное снижение смертности от всех причин отмечалось только при использовании ИАПФ (таблица 1).

Продолжает активно обсуждаться вопрос о важности метаболических эффектов различных антигипертензивных средств в отношении долгосрочного сердечно-сосудистого прогноза. Известно, что прием Д и β-АБ ассоциируется с повышением риска развития СД-2, по сравнению с приемом АК и ингибиторов РААС [40, 41]. ИАПФ могут предотвращать новые случаи СД за счет прямого торможения РААС [42-44].

В недавно представленный мета-анализ, сравнивающий частоту развития СД при приеме различных классов антигипертензивных препаратов, вошли 22 клинических испытания, в которых приняли участие 143153 пациентов [45]. По сравнению с Д, минимальным риск развития СД был отмечен для БРА и ИАПФ (таблица 2). Различия между ИАПФ и БРА были статистически незначимы.

В недавно завершившемся исследовании DREAM (Diabetes Reduction Assessment of Ramipril

Влияние ИАПФ и БРА на различные исходы у больных диабетической нефропатией

Конечные точки	ИАПФ		БРА	
	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ
Прогрессирование МАУ	0,45	0,28-:0,71	0,49	0,32-:0,75
Прогрессирование нарушений функции почек	0,64	0,40-:1,03	0,78	0,67-:0,91
Общая смертность	0,79	0,63-:0,99	0,99	0,85-:1,17

Примечание: ОР – относительный риск, 95%ДИ – 95% доверительный интервал.

and Rosiglitazon Medications) рамиприл в максимальной дозе 15 мг/сут., в отличие от PPAR-агониста розиглитазона, достоверно не уменьшал частоту новых случаев СД и смертность у пациентов без ССЗ, но с гипергликемией натощак или нарушенной толерантностью к глюкозе [46].

До сих пор неясно, обладают ли β -АБ и/или Д у пациентов с уже диагностированным СД-2 клинически значимыми побочными эффектами, включая повышение риска сердечно-сосудистых событий.

В исследовании ALLHAT (Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) исходы были аналогичными в подгруппах пациентов, принимавших Д, ИАПФ или АК [47]. В исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) лечение комбинацией β -АБ ателенола и тиазидного Д не снижало центральное АД в той же степени, что комбинированная терапия АК амлодипином и ИАПФ периндоприлом [48], что может объяснять ослабление кардиопротективного эффекта комбинации β -АБ и тиазидных Д.

Таким образом, хотя препаратов с отрицательным метаболическим профилем (особенно сочетания тиазидных Д и β -АБ) следует избегать как терапии первого ряда при лечении пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, задача эффективного снижения АД представляется более важной, чем риск незначительных метаболических расстройств у лиц с уже имеющимся СД [21,49].

Независимо от характера начальной терапии, большинству пациентов с СД и АГ требуется назначение нескольких препаратов для контроля АД. Комбинированная терапия, как правило, должна включать ингибитор РААС (ИАПФ либо БРА), а также тиазидный/тиазидоподобный Д в малой дозе. Вызываемое Д

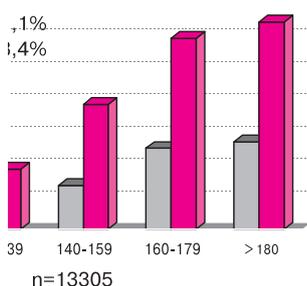
повышение ренина плазмы нивелируется ИАПФ, чьи эффекты, в свою очередь, усиливаются воздействием Д [50]. В качестве примера можно привести результаты исследования PREMIER (PREterax in albuMINuria rEgRession), в котором сравнивали действие периндоприла (2-4 мг)/индапамида (0,625-1,25 мг) с эналаприлом у больных АГ, СД и МАУ [51]. Исследование показало, что на фоне большего снижения АД в группе больных, лечившихся комбинацией «периндоприл/индапамид», более существенно уменьшалась частота МАУ (рисунок 2). Процент больных без сосудистых катастроф был достоверно выше в группе Нолипрела® (рисунок 3).

АК и β -АБ, эффективно снижающие АД, могут рассматриваться в качестве дополнительной терапии у лиц, уже принимающих ингибиторы РААС [22,52].

Помимо изменения образа жизни, подавляющее большинство больных СД и АГ нуждается в одновременном контроле углеводного обмена и АД (достижение целевых уровней гликированного гемоглобина <7,0% и АД < 130/80 мм рт.ст.), направленном на профилактику и лечение макро- и микрососудистых поражений. Сочетание антигипертензивных и сахароснижающих средств способно максимально эффективно снизить сердечно-сосудистый риск у данной группы пациентов.

На вопрос, как влияет на макро- и микрососудистые осложнения (комбинированная конечная точка) при СД комбинированная терапия периндоприлом/индапамидом и гликлазидом MR, поможет ответить недавно завершившееся исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation). Его результаты будут представлены в сентябре 2007г, на очередном конгрессе Европейского научного обще-

соло 2,5 млн. больных СД и АГ



Примечание: Российская национальная выборка: на каждый мм САД риск наличия СД возрастает на 1%.

Рис. 1 Распространенность СД в зависимости от уровня САД.

Таблица 2

Влияние различных классов антигипертензивных препаратов на развитие новых случаев СД (мета-анализ 22 клинических исследований)

Класс препаратов	ОР	95% ДИ
ИАПФ	0,57	0,46 -: 0,72
БРА	0,67	0,56 -: 0,80
АК	0,75	0,62 -: 0,90
Плацебо	0,77	0,63 -: 0,94
β -АБ	0,90	0,75 -: 1,09

Примечание: ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

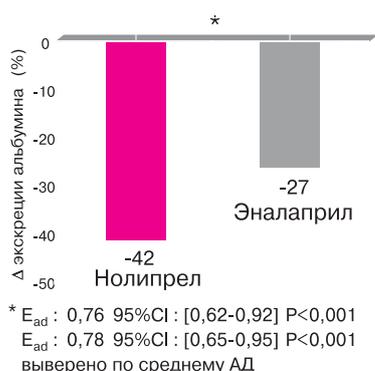


Рис. 2 Снижение частоты альбуминурии в исследовании PREMIER [51].

ства кардиологов. В этом крупном, многоцентровом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании факториального дизайна «2х2» 11140 больных СД (57% мужчин) получали фиксированную комбинацию «периндоприл/индапамид» и гликлазида МВ (в России — Нолипрел® и Диабетон®, Лаборатории Сервье, Франция). В течение 5,5 лет наблюдения регистрировалась частота комбинированной конечной точки — макрососудистых: нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин, и микрососудистых осложнений: развитие или прогрессирование нефропатии и ретинопатии [53].

Литература

1. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections fro 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-53.
2. Salomaa VV, Strandberg TE, Vanhanen H, et al. Glucose tolerance and blood pressure: long term follow up in middle aged men. *BMJ* 1991; 302: 493-6.
3. Teuscher A, Egger M, Herman JB. Diabetes and hypertension. Blood pressure in clinical diabetic patients and a control population. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1942-5.
4. Baba T, Neugebauer S, Watanabe T. Diabetic nephropathy. Its relationship to hypertension and means of pharmacological intervention. *Drugs* 1997; 54: 197-234.
5. Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J* 1991; 121: 1268-71.
6. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
7. Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, et al. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort study of men screened for MRFIT: Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA* 1997; 278: 2069-74.
8. Assman G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310-5.
9. Poredos P. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32(5-6): 274-7.
10. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996; 335: 1682-3.
11. Jensen JS, Feld-Rasmussen B, Strandgaard S, et al. Arterial hypertension microalbuminuria risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35: 898-903.

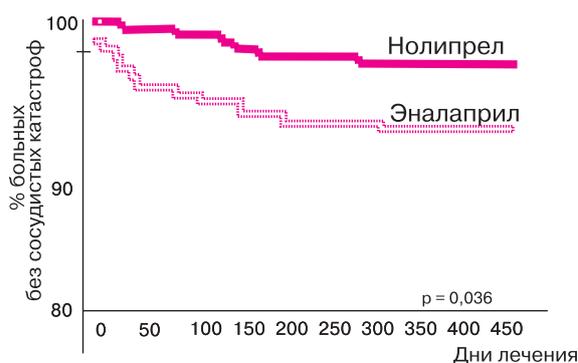


Рис. 3 Профилактика сердечно-сосудистых катастроф в исследовании PREMIER [51].

Существенное увеличение распространенности СД, связанное с эпидемией ожирения, вызывает беспокойство, и, в первую очередь, обусловленное ожидаемым ростом заболеваемости и смертности от ССЗ, ассоциируемых с этими состояниями. Противостоять росту ССЗ можно за счет расширения современных представлений о важности независимого контроля АД и углеводного обмена, а также использования многофакторного подхода у больных СД. Исследование ADVANCE, в этом смысле, открывает новые рубежи в стратегии современной терапии больных АГ и СД.

12. National Kidney Foundation. Executive summary. *Am J Kid Dis* 2004; 43(Suppl. 1): S16-33.
13. Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969-75.
14. Shehadeh A, Regan TJ. Cardiac consequences of diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 1995; 18: 301-5.
15. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al.; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
16. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.; HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
17. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
18. ACCORD Study Group. The ACCORD trial: a multidisciplinary approach to control cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Pract Diabetol* 2004; 23: 6-11.
19. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2006. *Diabetes Care* 2006; 29(Suppl. 1): S4-42.
20. Lefant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ; Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension* 2003; 41: 1178-9.
21. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology

- (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28(1): 88-136.
22. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115(1): 114-26.
 23. Nilsson PM, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, Cederholm J, for the Steering Committee of the National Diabetes Register in Sweden. Hypertension in diabetes: trends in clinical control in repeated national surveys from Sweden 1996-99. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 37-44.
 24. Anselmino M, Bartnik M, Malmberg K, Ryden L, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Management of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. Acute management reasonable but secondary prevention unacceptably poor: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14(1): 28-36.
 25. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп. Москва «МИА» 2002; 446 с.
 26. Curb D, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effects of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996; 276: 1886-92.
 27. Lievre M, Gueyffier F, Ekblom T, et al.; INDANA Steering Committee. Efficacy of diuretics and beta-blockers in diabetic hypertensive patients; results from a meta-analysis. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl. 2): B65-71.
 28. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Systolic hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-84.
 29. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Arch Intern Med* 2000; 160: 211-20.
 30. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al.; Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects on an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
 31. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
 32. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al.; Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410-9.
 33. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52.
 34. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
 35. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, et al. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic / beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001; 24: 2091-6.
 36. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al.; Brugesan Bergamo Nephrologic Diabetes complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 1941-51.
 37. Varughese GI, Lip GY. Antihypertensive therapy in diabetes mellitus: insights from ALLHAT and the Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 851-3.
 38. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
 39. Strippoli G, Craig M, Deeks J, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 828.
 40. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 611-6.
 41. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
 42. Gillespie EL, White CM, Kardas M, et al. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(9): 2261-6.
 43. Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM, et al. Why blockade of the rennin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005; 23(3): 463-73.
 44. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24(1): 3-10.
 45. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-7.
 46. DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355(15): 1551-62.
 47. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration and normoglycaemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trail (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165: 1401-9.
 48. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al.; CAFE Investigators, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006; 7: 1213-25.
 49. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
 50. Kaplan NM. Management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: guidelines based on current evidence. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1079-83.
 51. Mogensen CE, Viberti G, Halini S, et al. Effect of low dose of perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes (PREMIER). *Hypertension* 2003; 41: 1063-71.
 52. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, et al.; INVEST Investigators. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 2004; 44: 637-42.
 53. Chalmers J, Perkovic V, Joshi R, Patel A. ADVANCE: breaking new ground in type 2 diabetes. *J Hypertens Suppl* 2006; 24(5): S22-8.

Поступила 21/08-2007

Применение комбинированных препаратов при антигипертензивной терапии

Л.Л. Кириченко, А.П. Королев*, С.В. Гацура, О.Б. Головкова, М.В. Королева

Московский государственный медико-стоматологический университет; *Клиническая больница № 85 Федерального медико-биологического агентства России. Москва, Россия

Combined antihypertensive medications

L.L. Kirichenko, A.P. Korolev*, S.V. Gatsura, O.B. Golovkova, M.V. Koroleva

Moscow State Medico-Stomatological University; *Clinical Hospital No. 85, Russian Federal Medico-Biological Agency. Moscow, Russia

Артериальная гипертония (АГ) относится к одним из самых распространенных заболеваний. Несмотря на значительные успехи в изучении патогенеза АГ, результаты лечения больных остаются весьма удовлетворительными. Во многом это связано с низкой приверженностью больных длительной терапии антигипертензивными препаратами (АГП). В настоящее время приоритет при лечении АГ отдается комбинированной терапии несколькими АГП. Перспективным направлением является использование комбинированных АГП с фиксированными дозами компонентов, входящих в их состав. В обзоре анализируются исследования, посвященные изучению эффективности наиболее распространенных в России комбинированных АГП.

Ключевые слова: артериальная гипертония, антигипертензивная терапия, комбинированные антигипертензивные препараты.

Arterial hypertension (AH) is one of the most prevalent diseases. Despite impressive progress in studying AH pathogenesis, treatment results should still be improved. It is mostly explained by poor therapy compliance in patients taking antihypertensive agents (AHA). At present, combined treatment is a priority in AH management. Fixed-dose AHA combination use is a promising approach. The authors analyze the studies on effectiveness of combined AHA, most prevalent in Russia.

Key words: Arterial hypertension, antihypertensive therapy, combined antihypertensive agents.

В настоящее время во всем мире артериальная гипертония (АГ) продолжает оставаться одним из самых распространенных заболеваний. Проведенное в 2001-2002 гг. эпидемиологическое исследование в европейской части России ЭПОХА (Эпидемиологическое Обследование больных в Европейской части России) продемонстрировало, что распространенность АГ в этом регионе страны составила 39,7%, при этом АГ I степени (ст.) отмечена у 49,2% больных, II ст. – 29,4% и III ст. – 14,1%. Эффективно лечились только 7,3% больных АГ, и это не зависело от возраста. Постоянно антигипертензивные препараты (АГП) принимают не более 2,7% больных [1].

В последние десятилетия в России неуклонно продолжается рост смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и мозговых инсультов (МИ), которые являются основными осложнениями АГ. Среди мужчин 45-74 лет 87,5% случаев смертей от сердечно-

сосудистых заболеваний (ССЗ) приходится на ИБС и МИ, что в структуре общей смертности составляет 40,8%; у женщин того же возраста показатели равны 85% и 45,4% соответственно [2].

Несмотря на то, что во многих индустриальных странах мира существуют национальные программы по профилактике и лечению АГ, неблагоприятная статистика прослеживается и у них. Эффективна антигипертензивная терапия (АГТ) только у 27% больных АГ в США, 24% – во Франции, 22% – в Канаде, 9% – в Италии, 8% – в Египте, 6% – в Великобритании, 3% – в Китае и 2% – в Польше [3].

Основной целью лечения больных АГ является максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. Целевым уровнем при АГ в настоящее время считают артериальное давление (АД) < 140/90 мм рт.ст.; при сочетании АГ с сахарным диабетом (СД) АД рекомен-

дуется снижать < 130/80 мм рт.ст. [4,5]. Не вызывает сомнений, что эффективность АГТ должна оцениваться не только по достижению целевого уровня АД, но и включать динамику состояния органов-мишеней, функционального состояния тромбоцитов и эндотелия, а также метаболических составляющих.

В настоящее время в дебюте терапии АГ рекомендуется использовать одну из двух стратегий: монотерапию одним из классов АГП или комбинированную терапию двумя и более АГП разных классов.

Многочисленные, рандомизированные и популяционные, клинические исследования убедительно показали, что нормализация АД при лечении в режиме монотерапии достигается лишь в 9-30% случаев. Российские исследования последних лет: АРГУС (Улучшение выявления, оценки и лечения Артериальной Гипертонии У пациентов Старше 55 лет), КВАДРИГА (КВАДРоприл И Гипертония Артериальная), ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ (моноприла) в амбулаторном лечении больных Артериальной Гипертонией Осложненного Течения), РОСА (Российское исследование Оптимального Снижения Артериального давления), ЭПИГРАФ (Эналаприл Плюс Индапамид в лечении артериальной Гипертонии: оценка эффективности и безопасности Рациональной Фармакотерапии комбинированием препаратов), в которых изучалась эффективность АГП в амбулаторных условиях, продемонстрировали приблизительно одинаковую активность различных классов АГП при лечении в режиме монотерапии. АД снижалось по сравнению с плацебо на 11/6 мм рт.ст. у больных АГ I-II ст. Использование двух АГП позволяет увеличить эффективность лечения до 70-90% [6]. В исследованиях SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) больных, достигших целевого уровня АД на фоне АГТ было 45%, MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives study) – 48,5%, ALLHAT ((Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) – 62%, STOP-Hypertension (Swedish Trial in Patients with Hypertension) – 66%, INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study) – 80%, LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) – 92%.

Монотерапия АГП, как правило, направлена лишь на один из патофизиологических механизмов повышения АД. Вместе с тем, в формировании АГ принимают участие несколько систем и механизмов. К ним относят: несоответствие сердечного выброса и общего периферического сосудистого сопротивления; нарушение водно-электролитного обмена, в первую очередь воды и натрия; симпатическую нервную систему и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) [7]. Роль каждого конкретного патофизиологического механизма у больных различна. Отсутствуют достоверные критерии для патогенетического лечения АГ, что и объясняет низкую частоту реакции на лечение одним АГП. В большинстве слу-

чаев эффективной терапии в начале лечения через 3-4 месяца включаются контррегулирующие механизмы, приводящие к развитию синдрома «ускользания эффекта», что вновь способствует повышению АД и требует изменения терапевтической тактики: повышение дозы используемого препарата или переход на комбинированную терапию двумя и более АГП.

В ряде исследований установлено, что в 50% случаев при лечении в режиме монотерапии удается получить оптимальный результат при использовании минимальных доз АГП. Увеличение дозы препарата у больных, не реагирующих на терапию минимальными дозами, привело к положительному результату только в 20% случаев, а при использовании максимальных доз целевой уровень АД достигали 35% этих больных. Это позволяет сделать вывод, что увеличение дозы препарата при назначении монотерапии позволяет получить очень небольшой дополнительный антигипертензивный эффект [8,9].

В англоязычной литературе под термином комплайенс (compliance) подразумевают приверженность больных назначенному лечению. На комплайенс оказывают влияние различные факторы, среди которых наибольшее значение имеют когнитивные, социальные и поведенческие, а также аспекты, связанные непосредственно с лечением, в т.ч. сложность схем и количество одновременно принимаемых лекарственных препаратов, а также наличие и выраженность побочных эффектов. Анализ комплаентности больных показал, что в среднем она составляет 76% (колебания в диапазоне 53%-85% в 13 клинических исследованиях) [10].

Наиболее высокая комплаентность отмечается у лиц > 60 лет, принимающих не более 2 таблеток (табл.) в сут. Среди больных АГ с неадекватным контролем АД лишь 35% принимают по 1 табл. в сут., но при приеме уже 2 табл. их количество возрастает до 65% [11]. По мнению 73% опрошенных больных их приверженность лечению может улучшиться, если принимаемые ими препараты для контроля АД будут объединены в одну табл. [12].

Учитывая малую эффективность монотерапии при лечении большинства больных АГ, современной тенденцией становится раннее назначение комбинированной терапии двумя и более АГП. Обоснования для такого подхода следующие:

- препараты, входящие в антигипертензивную комбинацию влияют на разные патофизиологические звенья повышения АД и прогрессирования АГ;
- нейтрализуются контррегулирующие механизмы, направленные на повышение АД;
- уменьшаются побочные эффекты от действия используемых АГП, т.к. они применяются в меньших дозах, чем при монотерапии;
- ускоряется процесс подбора оптимальных доз и режима приема АГП.

В настоящее время в клинической практике придерживаются 2 способов назначения комбинированной АГТ. В большинстве случаев используют последовательное применение АГП с постепенным подбором оптимальных доз препаратов, входящих в комбинацию. После достижения целевого уровня АД эти дозы препаратов используются для длительной поддерживающей терапии. При втором способе применяют фиксированные комбинированные препараты. Большинство таких препаратов имеют в своем составе компоненты, позволяющие по своему фармакокинетическому профилю использовать их 1 раз в сут., что увеличивает приверженность больных лечению. Фиксированные комбинированные препараты удобны для приема больным; снижается риск использования нерациональных комбинаций; в них дозы активных веществ подобраны так, что обеспечивают максимальную эффективность лечения. Однако у фиксированных комбинаций имеются недостатки, среди которых следует выделить трудности в определении причин развития побочных эффектов от проводимого лечения, а также отсутствие уверенности в эффективности всех компонентов, входящих в состав лекарственного средства.

При использовании комбинаций АГП, с точки зрения количественных параметров можно получить различные результаты: сенситизацию ($0 + 1 = 1,5$), аддитивное действие ($1 + 1 = 1,75$), суммирование действия ($1 + 1 = 2$), потенцирование действия ($1 + 1 = 3$).

Требования к эффективным и безопасным комбинациям двух АГП:

- механизмы действия используемых препаратов должны быть различны и взаимодополняемы;
- антигипертензивная эффективность должна быть выше, чем у отдельных препаратов, входящих в комбинацию (аддитивный эффект или выше);
- максимальное сочетание органопротективного действия;
- минимизация гемодинамических и гуморальных негативных влияний;
- минимизация побочных эффектов.

Последней тенденцией в лечении фиксированными комбинациями является применение низкодозовых препаратов, имеющих ряд преимуществ, среди которых следует отметить уменьшение стоимости лечения и частоты развития побочных эффектов. Подобная тактика по рекомендациям JNC VII (7-го доклада Объединенного национального комитета экспертов по артериальной гипертензии) и ВОЗ/МОГ (Всемирной организации здравоохранения/Международного общества гипертензии) одобрена в качестве первой линии терапии АГ [4,13].

Далее коснемся преимуществ и некоторых ограничений в использовании наиболее широко распро-

страненных в России фиксированных комбинаций АГП.

Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) + диуретик (Д). Назначение этой комбинации АГП обеспечивает воздействие на два патофизиологических механизма АГ: водно-электролитный обмен и РААС. Д активизируют РААС, тогда как ИАПФ обладают прямо противоположным действием. ИАПФ предупреждают гипокалиемию и гиперурикемию, развивающиеся на фоне лечения Д. Такая комбинация АГП позволяет уменьшить развитие побочных эффектов и расширить круг больных, реагирующих на АГТ (низко-, нормо- и высокорениновые АГ).

В России наибольшее распространение получили следующие фиксированные, антигипертензивные комбинации: Капозид®, Ко-ренитек®, Энап®-Н, Энап®-НЛ, Нолипрел®, Нолипрел®-форте. Наиболее изучены свойства двух последних препаратов.

Нолипрел® (периндоприл 2 мг + индапамид 0,625 мг) производства Лаборатории СЕРВЬЕ, Франция, представляет собой первый низкодозовый АГП в фиксированной форме. Фармакокинетические профили периндоприла и индапамида не изменяются в Нолипреле®, сохраняя активность препарата в течение 24 часов. В многочисленных исследованиях была продемонстрирована более выраженная антигипертензивная активность по сравнению с монотерапией, например, атенололом или лозартаном, ирбесартаном. Нормализация диастолического АД (ДАД) была достигнута в 64,8% случаев, а систолическое АД (САД) снизилось на 21,8 мм рт.ст. через 6 недель лечения [14]. Следует отметить, что у пациентов, у которых целевое АД сохранялось в течение года, в 68% случаев нормализация АД произошла в течение первого месяца лечения, а у 79,8% достигнутый уровень АД сохранялся при всех визитах к врачу [15]. Отмечена высокая антигипертензивная эффективность препарата у больных с хронической почечной недостаточностью. После 12 недель лечения САД снизилось на 23,9 мм рт.ст., а ДАД – на 15 мм рт.ст. в положении лежа; на терапию отреагировали 80,8% больных, а целевой уровень АД был достигнут в 65,4% случаев [16]. Высокая активность и безопасность Нолипрела® была отмечена у больных > 60 лет. САД после 3 месяцев лечения снизилось на 29,5 мм рт.ст., ДАД – на 18,7 мм рт.ст. в положении лежа; на терапию ответили 92% больных, а в 80% случаев нормализовалось АД, гипокалиемия имела место только у 1 больного [17]. Переносимость Нолипрела® при длительном лечении сопоставима с плацебо, а также лозартана [18].

Ряд исследований был посвящен изучению влияния Нолипрела® на органы-мишени. В параллельном, двойном слепом, рандомизированном исследовании продолжительностью 12 месяцев продемонстрировано преимущество Нолипрела® перед атенололомом в отношении уменьшения гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Масса миокарда (ММ) при лечении атенололомом в дозе 50 мг/сут.

уменьшилась на 4,2 г, в то время как при лечении Нолипрелом® – на 16,3 г. В данном исследовании отмечена способность Нолипрела® значительно уменьшать жесткость стенок крупных артерий, а также улучшать состояние микроциркуляторного русла (МЦР) [19]. Одним из механизмов улучшения МЦР Нолипрелом® является восстановление исходных свойств капилляров и артериол. Препарат уменьшает толщину стенки артериол и увеличивает их внутренний диаметр, улучшая соотношение медиа/просвет [20]. Нолипрел® был более эффективен по влиянию на параметры МЦР, чем отдельно его составляющие компоненты [21]. В исследовании PICHEL (Perindopril Indapamide combination in Controlled study Versus Enalapril) также продемонстрировано преимущество Нолипрела® перед эналаприлом в отношении регресса ГЛЖ [22]. В других работах установлена способность Нолипрела® уменьшать протеинурию, т.е. нефропротективный эффект препарата [23,24]. В экспериментальных работах на крысах показана способность Нолипрела® восстанавливать баланс между факторами вазоконстрикции и вазорелаксации [22].

Положительные эффекты Нолипрела® в отношении влияния на МЦР были отмечены отечественными исследователями. Периферическая МЦР изучалась с помощью лазерной доплеровской флоуметрии. Установлено, что наряду со снижением АД происходит сокращение гиперперфузии сосудов и уменьшаются застойно-стазические явления в МЦР [25].

В тех случаях, когда эффект Нолипрела® недостаточен, используют Нолипрел®-форте, состоящего из 4 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида.

Представляет определенный интерес сравнительное исследование эффективности этого препарата с другой фиксированной комбинацией АГП – Капозидом® (50 мг каптоприла и 25 мг гидрохлортиазида – Гх) производства компании «БРИСТОЛ МАЙЕРС СКВИББ, США. В течение 6 месяцев 2 группы по 25 больных АГ принимали один из представленных препаратов. К концу исследования целевой уровень АД был достигнут у 76% больных, лечившихся Нолипрелом®-форте и у 70% больных, принимавших Капозид®. САД снизилось на 9,4% и 10,1%, а ДАД – на 10,6% и 8,8% соответственно. Нолипрел®-форте достоверно превосходил Капозид® по степени снижения показателей ГЛЖ и соотношения толщины интима/медиа сонных артерий. Оба препарата показали в целом свою метаболическую нейтральность, но лечение Капозидом® сопровождалось достоверным ростом уровня мочевой кислоты на 39,6% [26].

За последние годы появилось несколько дженериков, содержащих такие же или похожие комбинации АГП, как и оригинальные препараты. Большим достоинством дженериков для российского фармацевтического рынка является их меньшая стоимость по сравнению с оригинальным препаратом и, как следствие этого, большая доступность для населения.

Примером такого препарата является Рениприл ГТ (эналаприл + Гх) (Фармстандарт, Россия), который по своему составу схож с Ко-ренитеком® (MSD, США). Исследование проводили в течение 6 недель. Начальная доза Рениприла ГТ составляла 10/12,5 мг/сут., а Ко-ренитека® – 10/6,25 мг/сут. При необходимости доза удваивалась, а в случаях, когда не был достигнут целевой уровень АД, добавляли атенолол в дозе 25 мг/сут. Через 6 недель САД в группе принимавших Рениприл ГТ снизилось на 21,8 мм рт.ст., ДАД – на 10,8 мм рт.ст. В группе больных, лечившихся Ко-ренитеком®, АД снизилось на 23,8 и 13,5 мм рт.ст., соответственно. Целевой уровень АД через 6 недель лечения достигли 74% больных из группы Рениприла ГТ и 64% из группы Ко-ренитека®. Рениприл ГТ несколько чаще, чем оригинальный препарат вызывал побочные эффекты, которые, однако, не носили серьезного характера и были слабо или умеренно выраженными [27].

Эффективность Ко-ренитека® продемонстрирована в другом исследовании [28]. На фоне 16-недельного лечения целевой уровень АД был достигнут у 77% больных по САД и 69% по ДАД, а по обоим показателям – у 61% больных. Независимо от степени снижения АД уменьшилась экскреция альбумина с мочой, т.е. препарат обладал самостоятельным нефропротективным эффектом [28].

Блокатор рецепторов к ангиотензину II (БАР) + Д. Эффективность БАР отмечена в ряде крупных исследований: ELITE I-II (Evaluation of Losartan In The Elderly), LIFE, RAAS (Randomized Angiotensin receptor antagonist-ACE inhibitor Study), VALUE Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation). Препараты класса БАР (сартаны) наиболее селективно и одновременно полно предотвращают вмешательство РААС в сосудистые, тканевые и клеточные реакции. При этом БАР не только снижают АД, но и обладают выраженным органопротективным действием. Эффекты взаимодействия Д с БАР аналогичны таковым с ИАПФ.

В России наиболее часто используются фиксированные комбинации, в состав которых входит лозартан калия: Гизаар® (лозартан калия 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг) производства МЕРК ШАРП и ДОУМ ИДЕА, Инк. Швейцария; Лозап® Плюс (лозартан калия 50 мг + Гх 12,5 мг) производства ЗЕНТИВА, Чешская Республика. Клинических работ, посвященных изучению эффективности этой комбинации в настоящее время проведено немного. На фоне лечения Гизааром® нормализация САД регистрировалась в 75% и ДАД – в 65% случаев при «офисном» измерении, причем у больных с I ст. чаще, чем со II ст. АГ, а индекс ММЛЖ снизился на 11,5%. Уменьшение степени выраженности ГЛЖ не было связано с эффективностью АГТ [29].

Была отмечена эффективность Гизаара® в плане снижения АД (в большей степени ДАД), уменьшения вариабельности (Var) АД и улучшения показателей

МЦ, но не выявлено его преимущество перед лозартаном. Влияние на циркадный ритм АД отсутствовало [30]. При изучении дженерика Лозапа® Плюс наблюдалась нормализация циркадного ритма АД в 94% случаев в процессе 12-недельного лечения. Терапия этим препаратом привела к достоверному уменьшению таких показателей как САД, ДАД, Вар АД, скорость утреннего повышения САД и ДАД, альбуминурии [31].

Антагонист кальция (АК) + β-адреноблокатор (β-АБ). Такая комбинация АГП является одной из самых эффективных с точки зрения гемодинамического и метаболического взаимодействия [6]. Наиболее изученным препаратом является Логимакс® производства АСТРАЗЕНЕКА, Великобритания, в состав которого входят фелодипин по 5 мг или 10 мг и метопролол по 50 или 100 мг. При сравнительном исследовании эффективности препарата с его отдельными компонентами было установлено, что Логимакс® снижал ДАД через 12 недель < 90 мм рт.ст. или на 10 мм рт.ст. от исходного уровня у 90% больных, в то время как фелодипин в режиме монотерапии у 71%, а метопролол – только у 64% больных [32].

В другой работе [33] эффект был получен через 10 недель лечения у 93,4% больных. При этом снижение Вар АД наблюдалось только у больных с исходным повышенным показателем. Лечение Логимаксом® не сопровождается изменением суточного профиля АД, он метаболически нейтрален и хорошо переносится [33,34]. Побочные эффекты встречаются значительно реже, чем при назначении фелодипина и метопролола в режиме монотерапии, и проявляются большей частью в первые 3-6 месяцев лечения с последующим уменьшением [35].

ИАПФ + АК

Эффект данной комбинации АГП связан с артериодилатирующим действием АК и эффективным воздействием на РААС со стороны ИАПФ. В комбинации препараты данных классов дополняют и потенцируют клинические эффекты друг друга при одновременном уменьшении числа побочных эффектов. Наиболее часто в нашей стране используют препарат Тарка производства фирмы ЭББОТ, США, в

состав которого входят ИАПФ трандолаприл 2 мг и АК верапамил-SR 180 мг.

Тарка снижает АД в значительно большей степени, чем его компоненты. После 12 недель терапии ДАД снизилось на 13,2 мм рт.ст., в то время как на фоне трандолаприла на 10,9 мм рт.ст., а верапамила-SR только на 9,6 мм рт.ст. [36]. В исследовании EDICTA (Estudio en Diabetes de Control de Tension Arterial) с участием 715 больных СД 2 типа (СД-2) с АГ, которую не удавалось контролировать с помощью монотерапии. Через 8 недель лечения ДАД снизилось на фоне лечения Таркой на 5,7 мм рт.ст., в то время как при монотерапии АГП снижение ДАД составило 2,7 мм рт.ст. [37]. По сравнению с другими комбинациями АГП (атенолол 100 мг + хлорталидон 25 мг и лизиноприл 20 мг + Гх 12,5 мг) Тарка продемонстрировал сопоставимую эффективность – ДАД снижалось на 12,0-12,8 мм рт.ст. [38].

Тарка не оказывает существенного влияния на липидный профиль крови и значительно улучшает контроль за уровнем гликемии. В метаболическом отношении Тарка выгодно отличается от комбинации ИАПФ + Д, а также в большей степени, чем лизиноприл и атенолол уменьшает альбуминурию [39].

В последние годы получены данные о благоприятном воздействии рассматриваемой комбинации АГП на синтез оксида азота, т.е. на восстановление функции эндотелия.

На основании результатов исследований эффективности фиксированных комбинаций АГП при АГ можно сделать выводы:

Фиксированные комбинации АГП превосходят по своей эффективности все классы АГП, используемых в режиме монотерапии.

Наряду с антигипертензивным эффектом фиксированные комбинации АГП обладают независимым органопротективным действием, превосходящим влияние АГП в режиме монотерапии.

При назначении фиксированных комбинаций АГП возникает меньше побочных эффектов и метаболических расстройств, а также повышается приверженность пациентов проводимой терапии.

Литература

1. Распространенность артериальной гипертонии в Европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА, 2003 г. Кардиология 2004; 11: 50-3.
2. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А. Артериальная гипертония: эпидемиологическая ситуация в России и других странах. РМЖ 2002; 1: 11-9.
3. Чазова И.Е. Артериальная гипертония. Стандарты сегодняшнего дня и нерешенные проблемы. Сердце 2002; 5: 217-9.
4. The 7th report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. JAMA 2003; 289: 2560-72.
5. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». Москва 2004.
6. Арутюнов Г.П., Розанов А.В. Фармакотерапия артериальной гипертонии: место фиксированных комбинаций лекарственных препаратов. Артер гиперт 2003; 6: 218-20.
7. Антигипертензивный препарат Тарка – уникальная фиксированная комбинация. Материалы круглого стола. Кардиология 2004; 1: 95-104.
8. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Single drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. N Engl J Med 1993; 328: 914-21.
9. Philipp T, Anlauf M, Distler A, et al. Randomized, double-blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol,

- nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HAME Trial Research Group. *BMJ* 1997; 315: 154-9.
10. Cramer JA. A patients outcomes. Consequens of intermittent treatment for hypertension: the case medication compliance and persistence. *Am J Manag Care* 1998; 11: 1563-8.
 11. Girerd X, Brierley H, Jachuck S, et al. The compliance evaluation test: a validated tool for detection of nonadherence among hypertensive treated patients. *J Hypertens* 2001; 19: 74.
 12. Леонова М.В., Мясоедова Н.В. Практические аспекты лечения АГ: эффективность и комплаентность. *РКЖ* 2003; 2: 66-71.
 13. Chlmers J, MacMahon S, Mancia G, et al. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 1009-60.
 14. Mallion JM, Chastang C, Unger P. Efficacy and safety of a fixed low-dose perindopril | indapamide combination in essential hypertension. A randomized controlled study. *Clin Ext Hypertens* 2000; 22: 23-32.
 15. Chalmers J, Castaigne A, Morgan T. Long-term efficacy of a new, fixed very-low-dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor / diuretic combination as the first in elderly hypertensive patients. *J Hypertens* 2000; 18: 327-37.
 16. Meyrier A, Dratwa M, Sennesael J. Fixed low-dose perendopril-indapamide combination in hypertensive patients with chronic renal failure. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1087-92.
 17. Forette B. Twelve-week noncjtrolled study of fixed combination of perindopril 2 mg / indapamide 0,625 mg in elderly hypertensive patients with harmacokinetic population approach. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 211-3.
 18. Chanudet X, Phong Chau N. Very-lowdose perindopril 2 mg / indapamide 0,625 mg combination gives higher reponse and normalization rates than losartan 50 mg in the treatment of essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 4: 140A.
 19. Asmar R, London G, Benetos A, et al. The REASON project: blood pressure evaluation. *Am J Hypertens* 2001; 14: 115A.
 20. Levy BI, Duriez M, Samuel JL. Coronary microvasculature alteretaion in hypertensive rats: effect treatment with a diuretic and ACE inhibitor. *Am J Hypertens* 2001; 14: 7-13.
 21. Rakusan K, Cicutti N, Maurin A, et al. The effect of treatment with low dose ACE inhibitor and/or diuretic on coronary microvasculature in strokeprone SHR. *Microvasc Res* 2000; 59: 243-54.
 22. Ishii M. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, and 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *Nippon Rinsho* 2000; 58: 267-75.
 23. Hayakama H, Coffee K, Raji L. Endothelial dysfunction and cardiorenal injury in experimental salt-sensitive hypertension. Effects of antihypertensive therapy. *Circulation* 1997; 96: 2407-13.
 24. Mogensen CE, Viberra G, Halimi S, et al. Treatment based on low dose combination of perendopril and indapamide reduces albuminuria more effectively than enalapril in hypertensive type 2 diabetic. *Am J Hypertens* 2002; 15: 21A.
 25. Маколкин В.И., Осадчий К.К., Гладышева Е.А. Влияние низкодозовой комбинации антигипертензивных препаратов на состояние микроциркуляции. *Кардиология* 2005; 2: 24-5.
 26. Капланов Т.Д., Иваненко В.В., Рязанцев Н.В. и др. Сравнительная оценка влияния комбинированных препаратов ингибитора АПФ и диуретика («Нолипрел-форте» и «Капозид») на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у больных артериальной гипертензией. *РФК* 2005; 3: 17-23.
 27. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А. Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазид: «Ренитек ГТ» и «Ко-ренитек» у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *РФК* 2005; 3: 29-34.
 28. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Дмитриев В.В. и др. Комбинированная терапия гипертонической болезни умеренной и тяжелой формы течения. *Sop med* 2003; 5: 258-61.
 29. Ратова Л.Г., Дмитриев В.В., Синицин В.Е. и др. Эффективность гизаара у больных артериальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка. *Артер гиперт* 2002; 2: 57-60.
 30. Подзолков В.И., Сон Е.А., Булатов В.А. и др. Клиническая эффективность лозартана калия и его комбинации с гидрохлортиазидом при гипертонической болезни. Влияние на состояние микроциркуляторного русла. *Кардиология* 2003; 11: 18-22.
 31. Линчак Р.М., Шумилова К.М., Мартынюк А.Д. и др. Применение препарата Лозап Плюс в антигипертензивной терапии. *РФК* 2006; 1: 18-24.
 32. Dahlof B, Jonsson L, Borgholst O, et al. Improved antihypertensive efficacy of the felodipine-metoprolol extended-release tablet compared with each drug alone. *Blood Press* 1993; 2: 37-45.
 33. Задонченко В.С., Хруленко С.Б. Логимакс в терапии больных артериальной гипертензией. Москва 2001; 48 с.
 34. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Горностаев В.В. Эффективность и безопасность применения комбинированного препарата «Логимакс» у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2. *Артер гиперт* 2002; 3: 103-6.
 35. Hosie J, Dahlof B, Klein G. The long-term antihypertensive efficacy and safety of a new felodipine-metoprolol combination tabiet. *Blood Press* 1993; 2: 46-50.
 36. Viskoper R. Verapamil and trandolapril alone and in fixed combination in moderate essential hypertension: a multicenter, double-masked study. *Current Ther Res* 1997; 58: 331-42.
 37. De la Figuera M, Born D, Simpson P, et al. A prospective comparison of therapeutical attitudes in hypertensive type 2 diabetics uncontrolled with monotherapy. The EDICTA study. *J Hypertens* 1999; 17: 203-5.
 38. Petrie JR, Hampton PR, Sventec PT, et al. Trandolapril does not affect insulin sensitivity in patients with essential hypertension and impaired glucose tolerance. *J Hypertens* 1997; 15: 1541-4.
 39. Bakris GL, Paraire M, Lennarz D, et al. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney International* 1996; 50: 1641-50.

Поступила 13/7-2007

Гипертрофия левого желудочка: прогностическое значение, патогенез и возможность обратного развития. Фокус на блокаторы ангиотензиновых рецепторов

М.Д. Смирнова, Ф.Т. Агеев

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ «РК НПК Росмедтехнологии». Москва, Россия

Left ventricular hypertrophy: prognostic value, pathogenesis, possible remodeling: focusing on angiotensin receptor antagonists

M.D. Smirnova, F.T. Ageev

A.L. Myasnikov Cardiology Institute, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) рассматривается как основной предиктор сердечно-сосудистой смертности. Под термином «ремоделирование», пришедшим на смену понятию ГЛЖ, подразумевают весь комплекс изменений, возникающих на различных уровнях: от макроскопического до биохимического и генетического, неизбежно сопровождающихся нарушением диастолической и систолической функций миокарда, нарушением его кровоснабжения и сердечного ритма. На современном этапе основное в подборе препарата для лечения и профилактики ГЛЖ – его органопротективный эффект, в частности обеспечение регресса ремоделирования. Одной из наиболее перспективных в этом плане фармакологических групп являются блокаторы ангиотензина (АТ) II (БРА), в частности ирбесартан. Это обусловлено ведущей ролью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе ГЛЖ и наличием альтернативного пути образования АТII, неподконтрольного ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента. Эффективность ирбесартана при артериальной гипертензии доказана в многочисленных исследованиях. Новые данные, касающиеся патогенеза гипертрофической кардиомиопатии, позволяют надеяться на успешное использование БРА и при этом заболевании.

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, артериальная гипертензия, гипертрофическая кардиомиопатия, блокаторы ангиотензина II, ирбесартан.

Left ventricular hypertrophy (LVH) is regarded as the main predictor of cardiovascular mortality. “Remodeling” term, preceded by “LVH”, includes the whole complex of multi-level changes, from macroscopic to biochemical and genetic, associated with diastolic and systolic myocardial dysfunction, myocardial blood flow and cardiac rhythm disturbances. At the moment, the crucial point in choosing a medication for LVH prevention and treatment is its organo-protective effect, in particular, LVH remodeling facilitation. One of the most promising pharmacological groups includes angiotensin II receptor antagonists (ARA), e.g., irbesartan. This is explained by leading role of renin-angiotensin-aldosterone system in LVH pathogenesis and alternative AT II synthesis path, unaffected by ACE inhibitors. Irbesartan effectiveness in arterial hypertension has been demonstrated in many clinical trials. New data on hypertrophic cardiomyopathy pathogenesis point to possible ARA effectiveness in this disease as well.

Key words: Left ventricular hypertrophy, arterial hypertension, hypertrophic cardiomyopathy, angiotensin II receptor antagonists, irbesartan.

В настоящее время гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) рассматривают как основной предиктор ранней сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Подтверждением этому являются данные, свидетельствующие о том, что у пациентов, страдающих артериальной гипертензией (АГ) и имеющих ГЛЖ, риск развития сердечно-сосудистых событий достоверно выше по сравнению с больными без ГЛЖ [1]. В течение 2-летнего наблюдения установлено, что инсульт (МИ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) при ГЛЖ встречаются почти в 3 раза, а сердечная недостаточность (СН) — в 4 раза чаще, чем у пациентов с АГ и без ГЛЖ. ГЛЖ у больных АГ — независимый фактор риска (ФР) негативного прогноза [2]. Доказано, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с АГ и ГЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) увеличен в 2-6 раз по сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ). Увеличение индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) на 50 г/м^2 сопровождается нарастанием риска развития ИБС на 50%. Относительный риск (ОР) смерти при увеличении ММЛЖ на 100 г возрастает в 2,1 раза, а при увеличении толщины задней стенки (ТЗС) ЛЖ на 0,1 см — в ~ 7 раз [3].

Ремоделирование сердечно-сосудистой системы (ССС) является неизменным атрибутом гипертонической болезни (ГБ), будучи, с одной стороны, осложнением АГ, а с другой — фактором ее прогрессирования. Под термином «ремоделирование», пришедшим на смену понятиям ГЛЖ и гипертрофии сосудистой стенки, подразумевают весь комплекс изменений, возникающих на различных уровнях: от макроскопического до биохимического [4]. Происходит структурная перестройка всех компонентов миокарда: кардиомиоцитов (КМЦ), интерстиция, внутримиеокардиальных коронарных артерий (КА) [5]. Перестройка КМЦ изначально направлена на увеличение их сократительной способности. Ведущими процессами являются увеличение скорости репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), активации синтеза рибонуклеиновой кислоты (РНК) и белка, образование новых саркомеров и митохондрий. Указанные процессы приводят к перестройке цитоскелета и увеличению размера клетки, как правило, без увеличения их количества. По мере прогрессирования ГЛЖ, организация и форма КМЦ отчетливо нарушаются; последняя фаза гипертрофии характеризуется утратой сократительных элементов, дезорганизацией мышечных волокон, образованием участков соединительной ткани, заменяющей мышечную. Второй «килт» гипертрофии миокарда — перестройка коллагенового скелета. Она характеризуется периваскулярной и интерстициальной аккумуляцией коллагена, увеличением его общего количества и изменением качественных характеристик межклеточного матрикса. Коллаген модифицируется в, так называемый изоколлаген III, появляются эмбриональные формы бел-

ков соединительной ткани. Причем эти изменения могут опережать собственно увеличение ММ. Различают перикадиомиоцитарный или интерстициальный и периваскулярный фиброз. Первый характерен для гипертрофии миокарда любой этиологии, второй же является специфичной реакцией на АГ. Фиброз миокарда нарушает его тканевую однородность, свойственную, например, адаптивной гипертрофии миокарда у спортсменов. Структурные изменения сочетаются с биохимическими изменениями в миокарде. Постепенно снижается способность клетки синтезировать белки, появляется избыток кальция, уменьшается содержание норадреналина и β_1 -адренорецепторов. Очень важен вопрос об адекватности кровоснабжения гипертрофированного миокарда. Описано три типа нарушения коронарной микроциркуляции (МЦ):

- Уменьшение коронарного резерва,
- Относительное ослабление перфузии субэндокардиальных слоев,
- Сдвиг вправо в сторону увеличения перфузионного давления кривой, отражающий базальный уровень кровообращения.

Эти нарушения наблюдаются у лиц с ГЛЖ и, хотя значительно реже, при длительной АГ, не сопровождающейся увеличением ММЛЖ. Четкой корреляции между уровнем артериального давления (АД) с одной стороны, ММЛЖ с другой, и степенью нарушения коронарного кровообращения не прослеживается. Скорее речь идет о параллельно идущих процессах, имеющих общие истоки и патофизиологические механизмы — целый комплекс факторов. Наиболее значимый из них увеличение сосудистого сопротивления на уровне мелких КА вследствие концентрической гипертрофии *media*, а также вазоспазма и внешней компрессии сосудов вследствие периваскулярного фиброза. Нельзя забывать о собственно гипертрофии миокарда. С ней связано уменьшение относительного количества коронарных сосудов, т.е. их плотности.

Весь этот комплекс изменений не может не сказаться на функции сердца [5,6]. Нарушение диастолической функции проявляется уже на ранних этапах формирования ГЛЖ, часто предшествуя увеличению ММЛЖ, и диагностируется у 30%-60% больных по данным разных авторов [7-10].; в ее основе лежит ремоделирование коллагеновой сети миокарда. Гипертрофия КМЦ и увеличение мышечной массы, возникающие, как правило, несколько позже еще больше усиливают ригидность сердечной стенки.

Систолическая функция миокарда нарушается позднее. В период становления ГЛЖ увеличение диаметра, длины и числа саркомеров даже усиливает сократимость миокарда, но уже на этом этапе закладывается фундамент будущей патологии, т.к. происходит уменьшение скорости укорочения миофибрилл [11]. Возможно, это следствие модификации мембранных белков, отвечающих за транспорт кальция в клетку,

возможно — изменения самих сократительных элементов, в частности появления эмбриональных форм сократительных белков.

Третье негативное последствие гипертрофии миокарда — недостаточность коронарного кровообращения [12]. Клинически она может проявляться эпизодами немой ишемии и типичными приступами стенокардии; последние по порядку, но не по значимости — различными аритмиями. Гипертрофия миокарда потенциально аритмогенна, независимо от ее степени. Гипертрофированные КМЦ и разрастание соединительной ткани — это факторы электрической гетерогенности миокарда. Для гипертрофии миокарда любого происхождения характерны желудочковые эктопии, а при вовлечении в процесс левого предсердия (ЛП) возникают разнообразные суправентрикулярные нарушения ритма сердца (НРС) [5,13,14].

Исходя из вышесказанного, очевидно, что лечение АГ должно быть направлено не только и не столько на нормализацию АД — лишь один из критериев успешности лечения, наиболее удобный в клинической практике. На современном этапе основное в подборе препарата — его органопротективный эффект, в частности обеспечение регресса ГЛЖ. Целесообразность такого подхода доказана исследованием LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension), которое продемонстрировало четкую зависимость между уменьшением ММЛЖ на фоне антигипертензивной терапии и снижением сердечно-сосудистого риска. На основании результатов этого исследования, в котором участвовали 9193 больных АГ с ГЛЖ, были сопоставлены клинические исходы участников с динамикой электрокардиографических (ЭКГ)-признаков ГЛЖ: критерии Cornell voltage duration product и Sokolow-Lyon voltage. Оказалось, что регресс ГЛЖ на фоне лечения ассоциировался со снижением частоты комбинированной конечной точки на 14% по критериям Cornell и на 17% по критериям Sokolow-Lyon ($p < 0,001$ на одно стандартное отклонение). В частности, риск сердечно-сосудистой смерти уменьшался на 22% и 20%, риск ИМ — на 10%, и риск МИ — на 10% и 19%, соответственно. Была проанализирована динамика исходно имевшейся ГЛЖ у 941 участника LIFE. В этой подгруппе первичная конечная точка была зарегистрирована у 104 человек (11%). Снижение ИММЛЖ на фоне терапии было достоверно связано с сокращением частоты первичной комбинированной конечной точки за 4,6 лет наблюдения на 22% на одно стандартное отклонение ($p = 0,009$). У лиц исходно без ГЛЖ частота первичной конечной точки была на 42% ниже. Регресс ГЛЖ на фоне антигипертензивной терапии обладал дополнительной прогностической ценностью, наряду с исходными значениями ММЛЖ, величины АД и в динамике, характера терапии [15].

Прежде чем изучать, как воздействовать на гипертрофию миокарда, необходимо разобраться в причинах и механизмах ее возникновения. Исследования

последних десятилетий существенно изменили понимание патогенеза ремоделирования миокарда и сосудов при АГ. Эволюцию концепции механизмов развития ремоделирования можно представить в виде нескольких этапов. Первоначально АД считали единственным стимулом, вызывающим адаптивное утолщение стенок ЛЖ и сосудов, направленное на уменьшение нагрузки на единицу ткани. Отсюда подход — все равно, чем снижать АД, лишь бы оно нормализовалось, а также концепция курсового лечения. В последующем были выявлены многочисленные нейрогенные и гуморальные факторы, обладающие способностью индуцировать гипертрофию либо ускорять ее развитие. Важнейшая роль среди них была отведена симпатoadренальной (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системам (РААС). Накопление новых данных по эпидемиологии сердечно-сосудистого ремоделирования и внедрение методов, используемых в молекулярной кардиологии, привели к формированию концепции о существенной роли генетических факторов в развитии изменений в ССС.

Предпосылками к поиску генетических детерминант развития ГЛЖ и ремоделирования сосудов послужили данные клинических и экспериментальных исследований, свидетельствующих о том, что:

- у экспериментальных животных с генетически обусловленной АГ ремоделирование сердца и сосудов может опережать развитие АГ [16,17];
- у экспериментальных животных до 75% индивидуальность колебаний массы сердца можно объяснить генетической предрасположенностью [18], при этом некоторые линии нормотензивных животных имеют гипертрофию сердца;
- у нормотензивных лиц с отягощенной наследственностью по ГБ наблюдаются более высокие значения ММЛЖ, чем в контроле [19-21];
- у больных ГБ, так же как в общей популяции, отмечается наследование предрасположенности к ГЛЖ [21,22];
- некоторые эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что ММ может «предсказывать» развитие АГ [20,23,24];
- ремоделирование сосудов, свойственное генетической АГ у экспериментальных животных и аналогичное таковому при ГБ, не может быть воспроизведено при создании экспериментальной АГ [25];
- ГЛЖ является достаточно частой находкой у лиц с отсутствием гемодинамических причин ее развития [26].

Становятся понятными два обстоятельства, постоянно смущавшие клиницистов: слабая корреляция между уровнем АД и ММЛЖ и отсутствие корреляции между длительностью анамнеза АГ и выраженностью ГЛЖ [27,28]. Показательно и то, что регрессия ГЛЖ не четко коррелирует со степенью снижения АД.

В настоящее время не вызывает сомнений, что развитие ГЛЖ связано с целым комплексом генетических, демографических, клинических и нейрогормональных факторов. Демографические факторы и образ жизни, ассоциированные с развитием ГЛЖ, включают возраст, пол, физическую активность, расу, ожирение, чувствительность к поваренной соли, количество потребляемого алкоголя. Известно, что ГЛЖ чаще наблюдается у мужчин, чем у женщин, удельный вес больных с ГЛЖ увеличивается с возрастом. Среди пациентов с АД > 180/110 мм рт. ст. ГЛЖ встречается в 2 раза чаще, чем при мягкой АГ, хотя не совсем понятно, является ли эта связь причинно-следственной. Кроме степени повышения АД, важную роль в развитии ГЛЖ играет суточный профиль (СП) АД. Значительное повышение АД в утренние часы ассоциировано с развитием ГЛЖ как у леченных, так и нелеченных больных АГ [29].

Наиболее изученный триггер гипертрофии – катехоламины. Их роль в патогенезе эссенциальной АГ и ГЛЖ экспериментально неоднократно подтверждена. В эксперименте на собаках удавалось вызвать массивную ГЛЖ с обструкцией выносящего тракта и дезорганизацией мышечных волокон с помощью длительной инфузии норадреналина даже в дозах недостаточных для возникновения АГ [29]. Выраженная гипертрофия миокарда частое явление при таких гиперadreнергических состояниях, как феохромоцитомы, нейрофиброматоз, лентигиноз. Результаты многочисленных исследований позволяют обозначать катехоламины как “гормоны гипертрофии” [30,31], однако исследования последних лет показали, что препараты, влияющие на САС, β -адреноблокаторы, (β -АБ) хотя и вызывают регресс гипертрофии, отнюдь не являются лидерами в этой области.

В последние годы ключевую роль в патогенезе гипертрофии миокарда при различных заболеваниях отводят РААС [32]. Фармакологическое ингибирование образования АП II путем подавления активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) – одно из главных достижений в лечении ССЗ, в т.ч. АГ. В крупных, многоцентровых, клинических исследованиях: HYPAR (HYPertrophie CARDIAque et Ramipril), RACE (RAMipril CARDIoprotective Evaluation), PROTECT (PERindopril REGression Of vascular THickening European Community Trial) доказаны органопротективные эффекты ингибиторов АПФ (ИАПФ) и, прежде всего, их возможность вызывать регрессию ГЛЖ. Однако опыт применения ИАПФ в клинической практике показал, что наряду с многочисленными преимуществами препаратов этого класса, имеют место и некоторые недостатки, связанные с особенностями функционирования РААС.

На протяжении длительного времени РААС рассматривалась только как циркулирующая, нейроэндокринная система. Однако исследования, выполненные в конце 80-х – начале 90-х годов прошлого века, показали, что основные ее компоненты, такие,

как ренин, ангиотензиноген и АПФ могут синтезироваться в сердце, головном мозге и многих других органах и тканях. Таким образом, наряду с циркулирующей, существуют и локальные (тканевые) РААС [33]. Образующийся непосредственно в органах и тканях АП II может влиять на функцию соседних клеток, оказывать прямое действие на функцию тех клеток, в которых он образовался, или, при внутриклеточном его образовании, на функцию внутриклеточных оргanelл, т.е. выполнять пара-, ауто- или интраклеточные функции. Ренин и АПФ также могут синтезироваться внутриклеточно. В конце 80-х было обнаружено, что в некоторых тканях происходит превращение АП I в АП II, которое не удается подавить при помощи ИАПФ; например, в сердце человека они уменьшают содержание АП II только на 10%.

АП II первичный медиатор РААС. В настоящее время идентифицировано, по меньшей мере, семь различных типов рецепторов АП II. Все “большие” АП II-индуцируемые эффекты, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона, опосредуются через рецепторы АП II-1 (АТ₁). Роль рецепторов АП II-2 (АТ₂) не вполне понятна. Возможно, они принимают участие в регуляции функции натриевых каналов и метаболизма коллагена в фибробластах. Высказываются предположения об их функциональном антагонизме с АТ₁: подавлении коллаген-продуцирующей активности фибробластов, подавлении факторов роста, вазодилатирующем эффекте и т.п. Было показано, что апоптоз-ингибирующая активность АП II реализуется через АТ₁. Обратный эффект – индукция апоптоза, возникает при абсорбции АП II АТ₂, когда медиатором выступает активация тирозин-фосфатазы [35]. Преобладают АТ₂ в тканях эмбриона, что наводит на мысль об их участии в развитии и дифференциации тканей. О других типах АП II-рецепторов известно еще меньше.

Возможность образования АП II независимыми от АПФ путями и наличие нескольких типов рецепторов как с «вредными», так и «полезными» функциями определили разработку нового направления в модуляции фармакологических эффектов АП II с помощью блокады АТ₁ (БРА). Такое ингибирование активности РААС предполагает достижение более полной и селективной блокады «негативных» эффектов АП II без модуляции других нейрогормональных систем, в частности, калликреин-кининовой системы, что определяет лучшую переносимость БРА по сравнению с ИАПФ. Последнее обстоятельство важно с точки зрения нивелирования такого распространенного побочного эффекта ИАПФ, как «кашель». Более важно следующее – реактивная гиперактивация РААС, сопровождающаяся повышенным образованием АП II, АП III, АП IV, АТ₍₁₋₇₎, которые в условиях блокады АТ₁, стимулируют АТ₂ с развитием эффектов вазодилатации, антипролиферации. Это уравнивает потенциальное снижение антигипертензивной активности по сравнению с ИАПФ, связанное с исклю-

чением дополнительного брадикининового механизма регуляции вазомоторных реакций [34,35].

Таким образом, БРА тормозят фармакологические эффекты АП независимо от пути его образования: основного — под действием АПФ или альтернативного — под действием химазы, а значит более эффективно, чем ИАПФ, подавляют неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты АП. По результатам мета-анализа БРА в отношении регрессии ГЛЖ превосходят ИАПФ [36].

В клинической практике в настоящее время используются различные БРА, обладающие выраженным и длительным антигипертензивным действием. Одним из наиболее эффективных представителей БРА является ирбесартан (Апровель®, САНОФИ СИНТЕЛАБО, Швейцария). Это препарат, обладает прекрасным фармакинетическим профилем и переносимостью. Антигипертензивный эффект этого БРА длительного действия проявляется в течение первой недели и достигает своего максимума через 6-8 недель. Надежный контроль АД ирбесартан обеспечивает у 70% больных [37]. В исследовании ICE (Irbesartan Compliance Evaluation) показано, что он значительно чаще, чем лозартан и антигипертензивные средства других классов, сохраняет антигипертензивный эффект и используется как монотерапия в течение года [38]. Длительное применение препарата обеспечивает не только стабильный антигипертензивный эффект, но и ослабляет пролиферативное действие АП в отношении КМЦ и гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки, а также фибробластов и мезангиальных клеток. В ряде рандомизированных исследований изучались гемодинамические и негемодинамические эффекты БРА по обеспечению органопroteкции у больных АГ [39]. Получены впечатляющие результаты при изучении нефропротективных свойств ирбесартана [40-42]. Клинический интерес представляет изучение способности БРА влиять на обратное развитие ГЛЖ у больных АГ.

В двойном слепом, рандомизированном исследовании SILVHIA (Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol) изучали способность ирбесартана в сопоставлении с β -АБ атенололом влиять на ГЛЖ у больных АГ. 115 больных АГ с ЭхоКГ признаками ГЛЖ на протяжении 48 недель применяли ирбесартан в дозе 150 мг/сут. или атенолол в дозе 50 мг/сут. Монотерапия указанными препаратами длилась в течение 12 недель, после чего при диастолическом АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. к терапии присоединяли гидрохлортиазид (Гх) в дозе 12,5-25 мг/сут. или фелодипин в дозе 5-10 мг/сут. К 48 неделе исследования монотерапию удалось выполнить у 40% больных, получавших ирбесартан, и 49% больных, лечившихся атенололом. Антигипертензивная эффективность обоих препаратов существенно не различалась между группами: критерий нормализации ДАД < 90 мм рт.ст. через 48 недель лечения был достигнут у 77% и 74% больных, соответственно. Однако при

оценке влияния обоих препаратов на обратное развитие ГЛЖ установлено, что через 48 недель лечения достоверно уменьшился ИММЛЖ у 16% и 9% пациентов, получавших ирбесартан и атенолол, соответственно [43].

Таким образом, в этом исследовании при равной степени снижения АД влияние БРА ирбесартана на обратное развитие ГЛЖ было более эффективным по сравнению с атенололом, что подтверждает важную роль АП в формировании ГЛЖ и обуславливает необходимость медикаментозной блокады его эффектов. В данном исследовании изучали влияние полиморфизмов генов РААС в ответ на терапию БРА. Исследование SILVHIA показало, что реакция на терапию ирбесартаном меняется в зависимости от генотипов I/D полиморфизма гена АПФ, но не зависит от полиморфизмов (Met235Thr; G-6A; Thr174Met) гена ангиотензиногена и A1166C полиморфизма гена AT1R [44,45]. В исследовании SILVHIA также оценивали влияние полиморфизмов на снижение ММЛЖ. Пациенты с ТМ генотипом 174Т/М полиморфизма гена ангиотензиногена отреагировали большим снижением ММЛЖ на прием ирбесартана (ТМ: -23 ± 31 г/м² и ТТ: $+0,5 \pm 18$ г/м², $p=0,005$) независимо от степени снижения АД. Носители Т-аллеля 235М/Т полиморфного маркера гена ангиотензиногена и АС-генотипа А1166С-полиморфного маркера гена AT1R ответили большим снижением ММЛЖ на терапию ирбесартаном (АА: $-0,1 \pm 19$ г/м² и АС: -18 ± 30 г/м², $p=0,02$) независимо от снижения АД [43]. Эти полиморфизмы не ассоциировались с изменением ММЛЖ во время лечения атенололом [46].

Заслуживают внимания косвенные доказательства положительного влияния ирбесартана на ремоделирование миокарда. Отечественное исследование ПИРАНЬя (Периндоприл, ИРбесартан и Амлодипин у больных с ХСН и сохраненной систолической функцией левого желудочка) показало достоверное улучшение диастолической функции ЛЖ на фоне приема ирбесартана. Если у пациентов с практически сохраненной систолической функцией ЛЖ и начальной диастолической дисфункцией (ДД) как ирбесартан, так и периндоприл, одинаково улучшают диастолическую функцию ЛЖ в покое и на пике нагрузочных проб, то у пациентов с выраженной ДД ЛЖ ирбесартан более эффективен [47]. Представляет интерес работа, доказавшая влияние ирбесартана на степень дисперсии интервала QT (dQT) у пациентов с АГ и ГЛЖ [48]. Увеличение dQT, часто сопровождающее ГЛЖ, служит признаком десинхронизации электрической активности сердца, ассоциируясь с появлением жизнеугрожающих аритмий и увеличением риска внезапной смерти (ВС). В исследовании с участием 92 пациентов была доказана способность ирбесартана уменьшать dQT в большей степени, чем атенолол. Полученные данные могут стать дополнительным основанием для более широкого назначения ирбесартана больным с ГЛЖ.

Еще одной областью применения БРА в настоящее время почти не исследованной, возможно станет гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП). Многообразие механизмов развития ГЛЖ при ГБ и ГКМП, позволяют предположить, что патогенетическая основа этих двух состояний отчасти может быть общей. Основные патогенетические механизмы эссенциальной АГ такие, как вазоконстрикция, пролиферация ГМК артериальной стенки, ремоделирование ЛЖ, не являются специфичными для этого заболевания. По всей видимости, имеют место первичные нейрогуморальные нарушения, имеющие под собой генетическую основу. Эти нарушения первичны по отношению к АГ; значит, генетические изменения в клетках органов-мишеней нельзя назвать ее следствием. Все эти процессы протекают параллельно и необязательно одновременно. Одни и те же триггеры могут запускать каскад событий, ведущих, в итоге, к развитию различных нозологий: ГБ с гипертрофированным или интактным миокардом в одном случае, и ГКМП — в другом. В этом плане особый интерес представляют случаи, при которых выраженная гипертрофия миокарда предшествует формированию высокой АГ, а также наличие у некоторых больных ГКМП транзиторных подъемов АД в дебюте заболевания; все эти факторы часто затрудняют дифференциальную диагностику этих двух нозологий.

С практической точки зрения большой интерес представляют данные о роли РААС в патогенезе ГКМП. Имеются данные о роли полиморфизма генов АПФ и АТ рецепторов в генезе ГЛЖ при АГ, так и при ГКМП. Следовательно, можно предположить, что терапия БРА вызывает регресс гипертрофии не только у больных АГ, но и у пациентов с ГКМП, что открывает новые возможности для патогенетически обоснованного лечения последней. К сожалению, терапия ГКМП в настоящее время носит чисто симптоматический характер. Лечение препаратами различных групп (β -АБ, блокаторы кальциевых каналов, дигопирамид) хоть и вызывает клиническое улучшение, не оказывает позитивного влияния на прогноз и не сопровождается регрессом ГЛЖ [49,50]; в литературе имеются данные о зависимости тяжести прогноза от степени гипертрофии, в частности от ТЗС ЛЖ [51,52]. Главным образом это применимо в случае патологии β -миозина, где существует прямая зависимость прогноза заболевания от степени гипертрофии миокарда. По разным оценкам на их долю приходится от 30% до 50% всех описанных к настоящему времени мутаций [47]. Рассматривается вопрос о целесообразности применения ИАПФ. В ряде работ отмечалось снижение ММЛЖ и улучшение диастолической функции ЛЖ на фоне приема ИАПФ [53,54]. У человека альтернативный путь образования АПН играет большую роль в тканевом ремоделирова-

нии, чем в регулировании уровня АД. Таким образом, обратное развитие ГЛЖ при лечении БРА в большей мере обусловлено прямым антипролиферативным действием на КМЦ и фибробласты, что, наряду с их хорошей переносимостью, делает целесообразным назначение этих препаратов больных ГКМП и ГБ с выраженной гипертрофией миокарда. Опыты на животных дали обнадеживающие результаты: уменьшилась объемная фракция коллагена у трансгенных мышей — моделей человеческой ГКМП на 49% на фоне лечения лозартаном [56].

Оценка эффективности БРА в зависимости от полиморфизма генов — предикторов ГЛЖ у больных с ГЛЖ различной этиологии стали предметом исследования начатого в отделе. В нем запланировано наблюдение над 60 пациентами с выраженной ГЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки — Тмжп >1,5 см) с целью оценить влияние терапии БРА на структурно-функциональные изменения в сердце. С этой целью сформированы две группы больных: I группа — больные с ГКМП (отдельно выделена подгруппа пациентов с присоединившейся АГ), II группа — больные ГБ с ГЛЖ. Обе группы достоверно не различаются по гендерному составу и имеют сопоставимой ММЛЖ и Тмжп ($p=\text{нд}$). Обе группы больных будут получать Апровель® в течение 6 месяцев в дозе от 75 до 300 мг/сут.; доза будет титроваться на основании величин АД. Апровель® будут назначать как монотерапию либо на фоне базового лечения, проводимого до начала исследования и не включающего ИАПФ и БРА. Критерием эффективности терапии в плане влияния на ГЛЖ будут служить ЭКГ признаки: индекс Соколова-Лайма, изменения комплекса ST-T, ЭхоКГ, включая критерии, отражающие состояние диастолической функции ЛЖ и магнитно-резонансной томографии, как наиболее точного и воспроизводимого на сегодняшний день метода. Для оценки клинической эффективности будет проводиться суточное мониторирование ЭКГ до начала лечения и через 6 месяцев терапии. Всем больным будет производиться забор крови для выделения геномной ДНК для выявления маркеров гипертрофии (полиморфизмов генов АПФ, AGT (ген, кодирующий рецепторы к АПН), ангиотензиногена и мутаций генов саркомера, ответственных за ГКМП).

Таким образом, будет оценена эффективность БРА у пациентов с выраженной ГЛЖ при АГ и ГКМП, а также фармакогенетические аспекты их эффективности. Это исследование, наряду с другими, позволит разработать более эффективные подходы к выбору антигипертензивной терапии, обладающей органопротекторными свойствами, что, в конечном счете, улучшит клиническое течение и прогноз заболевания.

Литература

1. Kannel WB. In: Left ventricular hypertrophy and its regression. Eds. Craicshank JM, Messerli FH. London 1992; 1-11.
2. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. Eur Heart J 1996; 13(Suppl D): 82-8.
3. Cooper RS, Simmons B, Castaner A, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with worse survival independence of left ventricular function and coronary arteries severe narrowed. Am J Cardiol 1990; 65: 441-5.
4. Шляхто Е.В., Кондри А.О. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1999; 2: 49-55.
5. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия): причины, механизмы, клиника, лечение. Санкт-Петербург 1995; 311с.
6. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Гипертрофия миокарда левого желудочка: патогенез, диагностика и возможность обратного развития под влиянием гипертензивной терапии. Кардиология 1998; 5: 80-5.
7. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: Диастолическая сердечная недостаточность. Серд недостат 2000; 1(2): 40-4.
8. Арутюнов Г.П., Чернявская Т.К., Розанова А.В. и др. Мониторинг диастолической дисфункции левого желудочка и микроальбуминурии, как критерий эффективности коррекции «мягкой» гипертензии. Серд недостат 2000; 2: 56-60.
9. Вебер В.Р., Рубанова М.П., Жмайлова С.В. и др. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных артериальной гипертензией и возможности ее коррекцию. Серд недостат 2005; 6(3): 107-9.
10. Мазур Н.А., Глотов В.В. Диастолическая функция левого желудочка при гипертонической болезни. Кардиология 1994; 1: 90-2.
11. Post WS, Larson MG, Myers RH, et al. Cardiac structural prescurvers of hypertension the Framingham Heart Study. Circulation 1994; 90: 79-185.
12. Юренев А.П., Quatro VDe, Парфенова И.Е и др. Немая ишемия у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1992; 2: 6-8.
13. Thaman R, Gimeno JR, Reith S. Progressive left ventricular remodeling in patients with hypertrophic cardiomyopathy and severe left ventricular hypertrophy. JACC 2004; 44: 398-405.
14. Юренев А.П., Дубов П.Б., Чарыев Х.Э. Гипертоническое сердце. Ашгабат 1994; 282 с.
15. Обратное развитие гипертрофии левого желудочка на фоне антигипертензивной терапии ассоциируется со снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности/ HTML. Cardiosite.ru, по материалам JAMA 2004; 292: 2343-9, 2350-6.
16. Lee RMKW. Vascular changes at the prehypertensive phase in the mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats. Blood vessels 1985; 22: 105-26.
17. Pinto YM, Buikema H, van Gilst WH, et al. Cardiac hypertrophy and dysfunction, independent from blood pressure increase, in transgenic rats expressing the mouse renin-2 gene. Eur Heart J 1994; 15: 567-9.
18. Tanase H, Yamori Y, Hansen CT, Lovenberg W. Heart size in inbred strains of rats. Part 1. Genetic determinants of the development of cardiovascular enlargement in rats 1982. Hypertension 1982; 4: 864-72.
19. Jalil JE, Piddo AM, Cordova S, et al. Prevalence of the angiotensin I converting enzyme insertion/deletion polymorphism, plasma angiotensin converting enzyme activity, and left ventricular mass in a normotensive Chilean population. Am J Hypertens 1999; 12: 697-704.
20. De Simone G, Devereux RB, Poman MJ, et al. Echocardiographic left ventricular mass and electrolite intake predict arterial hypertension. Ann Intern Med 1991; 114: 202-9.
21. Allermann Y, Aeschbacher B, Zwysing P, et al. Left ventricular structure and determinants in normotensive offspring of essential hypertensive patients. J Hypertens 1992; 10: 1257-64.
22. Schunkert H, Bryckel U, Hengstenberg C. at al. Familial predisposition of left ventricular hypertrophy. JACC 1999; 33: 1685-91.
23. Post WS, Larson MG, Myers RH. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. Hypertension 1997; 30: 1025-8.
24. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, et al. Vascular hypertrophy and remodeling in secondary hypertension. Hypertension 1996; 28: 785-90.
25. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, et al. Echocardiographic criteria for the left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. Am J Cardiol 1987; 59: 956-60.
26. Шляхто Е.В., Конради А.О. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни. Артер гиперт /media/gyper/02_03/107.shtml.: Sunday, 25-Aug-2002 18:47:01 MSD.
27. Nunez DJR, Clifford CP, Al-Mahdawi S, Dutka D. Hypertensive cardiac hypertrophy – is genetic variance the missing link? Br J clin pharmac 1996; 42: 99-106.
28. Целуйко В.И. Гипертрофия миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии. HTML. Solvay.farm/ru.
29. Моисеев В.С. Достижения и спорные вопросы в изучении кардиомиопатии и миокардитов. Практ врач: Прил к журн «Медикал маркет» 1996; 4: 4-10.
30. Busiahn A, Li GH, Faulhaber HD, et al. Beta-2-adrenergic receptor gene variations, blood pressure and heart size in normal twins. Hypertension 2000; 35: 555-603.
31. Simpson PC. Molecular mechanisms in myocardial hypertrophy. Heart Failure 1989; 5(3): 113-29.
32. Lee YA, Lindpaintner K. Role of the cardiac renin-angiotensin system in hypertensive cardiac hypertrophy. Eur Heart J 1993; 14(Suppl. J): 42-8.
33. Карпов Ю.А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: обоснование нового направления в современной кардиологии. РМЖ 2000; 8(5): 214-7.
34. Сидоренко Б.А, Преображенский В.В., Сополева Ю.В. Лазартан – первый представитель нового класса гипотензивных препаратов. Кардиология 1996; 1: 84-9.
35. Horiuchi M. Tyrosine phosphatase activation mediates the angiotensin II type receptor induction of apoptosis. J Hypertens 1996; 14: 733-40.
36. Кисляк О.А. Оптимальная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: современные принципы лечения артериальной гипертензии блокаторами ангиотензиновых рецепторов. Фарматека 2005; 20: 34-9.
37. De Rosa ML, Cardace P, Rossi M, et al. Comparative effects of chronic ACE inhibition and AT1 receptor blocked losartan on cardiac hypertrophy and renal function in hypertensive patients. J Hum Hypertens 2002; 16: 133-40.
38. Чихладзе Н.М., Чазова И.Е. Эффективность воздействия блокатора АТ1-ангиотензиновых рецепторов ирбесартана на органы-мишени у больных артериальной гипертензией. Сист гиперт 2004; 06(2).
39. Parving H-H, Osterby R, Ritz E, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 20(345) 12: 870-8.
40. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 1004-10.

41. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effects of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 20(345) 12: 851-60.
42. Malmqvist K, Kohaner T, Edner M, et al. Regression of ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001; 19(6): 1167-76.
43. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, et al. Aldosterone synthase (CYP11B2) -344 C/T polymorphism is related to antihypertensive response: result from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. *Am J Hypertens* 2002; 15(5): 389-93.
44. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, et al. Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) Trial. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19(10): 1783-7.
45. Mellen P.B., Herrington D.M. Pharmacogenomics of blood pressure response to antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2005; 23: 1311-25.
46. Мареев В.Ю., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н. Влияние ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов к ангиотензину-II на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью и относительно сохранной систолической функцией левого желудочка: результаты исследования «Периндоприл, ИРбесартан и Амлодипин у больных с ХСН и сохраненной систолической функцией левого желудочка (ПИРАНЬЯ)». *ЖСН* 2005; 6(1).
47. Results of a new study show that irbesartan may provide additional benefits for high risk patients with high blood pressure. News Release Thursday 16 May 2002. [www/prnewswire.co.uk](http://www.prnewswire.co.uk).
48. McKenna WJ, Behr ER. Hypertrophic cardiomyopathy: management, risk stratification, and prevention of sudden death. *Heart* 2002; 87: 169-76.
49. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 25(16): 1454-70.
50. McKenna WJ, Sharma S, Elliot PM. Management strategies in hypertrophic cardiomyopathy: influence of age and morphology. *Eur Heart J* 2004; 3(Suppl L): L10-4.
51. Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P, MSc Clinical Features and Outcomes of Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy. Results From a National Population-Based Study. *Circulation* 2005; 112: 1332-8.
52. Marian A, Roberts R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 655-70.
53. Wigle ED, Adelman AG, Silver MD. Pathophysiological consideration in muscular subaortic stenosis. In Wolstenholme GEW, O'Connor M/eds/: *Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy*. London, UK: Churchill 1971: 63-70.
54. Гуревич М.А. Является ли консервативная терапия гипертрофической кардиомиопатии альтернативой хирургическому лечению? *РКЖ* 2001; 3.
55. Lim DS, Lutucuta S, Bachireddy P, et al. Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103(6):789-91.

Поступила 25/06-2007

Вовлечение сердца в патологический процесс при периодической болезни

А.Ю. Гаспарян, А.Г. Петросян

Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци. Ереван, Республика Армения

Cardiac involvement in familial Mediterranean fever

A.Yu. Gasparyan, A.H. Petrosyan

M. Geratsi Yerevan State Medical University. Yerevan, Armenia

Обсуждаются современные аспекты вовлечения сердца в патологический процесс на различных стадиях периодической болезни (ПБ). Воспаление, возникающее во время приступов, субклинически протекающее в межприступном периоде и при развитии амилоидоза, рассматривается как основа функциональных и органических изменений сердца при ПБ. Ряд иммунных нарушений наряду с активацией симпатoadренальной и других систем и органов рассматриваются как предпосылка истощения функциональных резервов сердца. Миокардиальная дисфункция вследствие расстройств микроциркуляции и отложения амилоидного вещества выдвигаются на первый план, несмотря на то, что поражение остальных структур сердца также имеет место при ПБ. Внимание уделено основным направлениям диагностики поражения сердца на различных стадиях болезни.

Ключевые слова: Периодическая болезнь, сердце, амилоидоз, диагностика, патоморфология, эхокардиография.

The paper deals with contemporary issues of cardiac involvement at various stages of periodic disease (familial Mediterranean fever). It is supposed that inflammation during acute attacks, in between attacks and in case of amyloidosis development is the main pathologic factor leading to functional and organic heart disturbances in this disease. Shifts of some immunological parameters, along with activation of sympatho-adrenal and other systems and organs, are considered as pathogenic factors predisposing to exhaustion of heart functional reserves. Based on the pathomorphological data, it is possible to claim that myocardial dysfunction, due to microvascular pathology and amyloid sedimentation, is a characteristic feature of the disease, though involvement of other heart structures is not excluded. The main directions for cardiac involvement diagnostics are described and comparatively analyzed.

Key words: Familial Mediterranean fever, heart, amyloidosis, diagnostics, pathomorphology, echocardiography.

Периодическая болезнь (ПБ), известная как семейная, средиземноморская лихорадка (familial Mediterranean fever), является аутосомно-рецессивным наследственным заболеванием, для которого характерны периодически возникающие приступы полисерозита, сопровождающиеся болью, лихорадкой и реже эризипелоподобной сыпью. Болезнь в основном поражает армян, северо-африканских евреев, арабов, предки которых проживали в Средиземноморском регионе. Болезнь часто переходит в амилоидоз нефропатического типа, осложняется спячной болезнью и может трансформироваться в другие ревматические заболевания [2,8,30,47].

Раннее считалось, что изменения со стороны сердца при ПБ являются функциональными и встречаются намного реже, чем поражения других органов и систем (в основном почек и желудочно-кишечного

тракта) [9,15]. Частота вовлечения коронарных сосудов, миокарда и остальных структур сердца в патологический процесс при ПБ, в особенности во внеприступном периоде и при развитии амилоидоза, изучены не до конца, и в основном с использованием малоинформативных методов исследований [7,37,55]. В литературе отсутствуют данные об оценке функциональных резервов сердца в различных стадиях заболевания, что принципиально важно для ранней диагностики сердечной патологии и прогнозирования ее дальнейшего течения.

Патогенез

Значительный интерес представляют исследования по выявлению органов-мишеней ПБ и роли специфического для этой болезни Т-клеточного иммунодефицита [22]. Изучали воздействие лимфоцитов больных ПБ и здоровых доноров на различные эмб-

риональные ткани человека *in vitro*. Лимфоциты больных ПБ обладают повышенной цитотоксической активностью в отношении тканей надпочечников, селезенки, почек. Лимфоциты больных в 2 раза чаще угнетали рост эмбриональных кардиомиоцитов (КМЦ). Не вызывает сомнений, что иммунные сдвиги могут утяжелить течение болезни и создать почву для снижения функциональных резервов органов и тканей, в т.ч. миокарда, способствуя развитию в них воспалительных процессов, нарушений микроциркуляции (МЦ), дисфункции мембранных структур и осаждению амилоида, что, в свою очередь, содействует прогрессирующему поражению КМЦ и развитию синдрома цитолиза. С цитолизом КМЦ можно связать повышение активности креатининфосфокиназы (КФК) в крови больных ПБ [6]. Выраженное увеличение активности фермента отмечено при торакоабдоминальной форме ПБ и в протеинурической стадии амилоидоза, что необходимо учитывать при ранней диагностике амилоидоза при ПБ.

Вторичный характер вовлечения сердца в патологический процесс при ПБ отчетливо просматривается с позиций гипервентиляционного и общего адаптационного синдромов. Приступы болезни с характерным болевым синдромом, особенно при тяжелом течении, частом их развитии, с возрастом больных, приводят к напряжению, а в дальнейшем истощению психоэмоциональных и адаптационных резервов, что находит отражение в повышенной тревожности, астенизации больных, дисрегуляции дыхания. Обследование 74 больных ПБ позволило прийти к заключению, что психосоматические сдвиги на основе общих патогенетических перемен при этом синдроме могут обусловить клинику ПБ [17]. Среди обследованных больных ПБ кардиоваскулярные проявления гипервентиляционного синдрома в виде болей и дискомфорта в области сердца, сердцебиения, экстрасистолии, лабильности пульса и артериального давления (АД) отмечались в 58% случаев (8% в сопоставимой контрольной группе).

Важно проанализировать связь выявленных при ПБ гиперкатехоламинемии, повышения в крови содержания провоспалительных медиаторов и генерализованного расстройства МЦ русла (МЦР). Наряду с транзиторной гиперкатехоламинемией во время приступов ПБ, во внеприступном периоде содержание катехоламинов в крови и, соответственно, их суточная экскреция с мочой не снижаются до нормального уровня, а остаются более высокими, чем у здоровых лиц, за счет как связанных, так и свободных фракций [16,32]. При исследовании динамики концентраций катехоламинов в плазме и в моче при ПБ была обнаружена следующая особенность их клиренса. Во время приступов уровень допамина, адреналина в плазме повышается, а в моче остается неизменным из-за нарушения почечного клиренса. Вследствие того же уровень метанефрина в моче вне приступов значительно выше, чем во время приступа.

Применение колхицина нормализует почечный клиренс катехоламинов и тем самым снижает их флоготенное действие [45]. Во время приступов ПБ имеет место нарушение метаболизма катехоламинов вследствие дисфункции фермента допамин-бета-гидроксилазы согласно предложенному метараминоловому провокационному тесту, основанному на специфичности нарушения метаболизма катехоламинов для ПБ и индуцировании метараминолом стертых приступов ПБ [44].

Нарушение механизмов конъюгирования и выведения катехоламинов, продуктов их распада из организма больных ПБ, выраженное во время приступов и зависящее от функционального состояния почек, предрасполагает к токсико-гипоксическому повреждению миокарда, нарушению функции митохондрий, избыточному расходованию макроэргических соединений, накоплению активных радикалов кислорода, окислительному стрессу и индуцированию апоптоза — механизма, лежащего в основе уменьшения количества функционирующих КМЦ, нейрогуморальной перестройки и ремоделирования сердца [4,26,33,49,62]. В последние годы дисфункция митохондрий и системы восстановления запасов макроэргов вкпе с окислительным стрессом рассматриваются в качестве патогенетической основы прогрессирования атеросклероза, гипертрофии миокарда и апоптоза КМЦ при целом ряде заболеваний [59].

Кроме катехоламинов, выше отмеченные механизмы миокардиальной дисфункции при ПБ могут быть запущены стрессорной активацией надпочечниковой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) [32], повышенной продукцией нейтрофилами крови интерлейкинов-1 β , -6 и -8, фактора некроза опухоли [51,53], селективных E и L, сывороточного предшественника амилоида A, апополипротеина (апо) E и C-реактивного белка (СРБ) [57,58], длительно поддерживающих воспаление в организме больных ПБ и вписывающихся в картину так называемого хронического воспалительного синдрома при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [33,46].

Важной представляется роль повышения в крови острофазовых реактантов в межприступном периоде. В межприступном периоде воспалительная реакция у больных, не принимающих колхицин, протекает в 2/3 случаев. Из многочисленной группы острофазовых реактантов только концентрация СРБ постоянно нарастает во время приступов ПБ [58]. Последнее имеет значение в свете данных литературы, в которых подъем СРБ рассматривается не только как следствие воспаления, а напрямую ассоциируется с нарушениями липид-транспортной системы, увеличением уровня общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛНП), апо В, снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и апо А1, атеросклеротическим поражением сосудов [23,24,68]. Отмечена тесная связь между повышенной продук-

цией гепатоцитами СРБ и сывороточного предшественника амилоида А в ответ на цитокиновую агрессию [51], и поэтому правомочно рассматривать прогрессирование ПБ с переходом в амилоидоз АА и иммунологической перестройкой организма во взаимосвязи с колебаниями в содержании СРБ и тяжестью атеросклероза.

Во время приступов ПБ происходят генерализованные расстройства в МЦР: резкое уменьшение числа функционирующих капилляров и артериол, повышение агрегационных свойств эритроцитов, микрогеморрагии, периваскулярный отек [5]. Среди причин расстройств, кроме гиперкатехоламинемии, необходимо отметить высвобождение в тканях гистамина, брадикинина, аденозина, а также активацию фосфолипазы А₂, активацию свободнорадикальных процессов и окислительный стресс [56,65], дисфункцию аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимых ферментных систем [11].

В межприступном периоде МЦ расстройства не проходят полностью и бывают более выражены у больных с большей продолжительностью заболевания (11-20 и более лет), частыми приступами и, особенно, при развитии амилоидоза [5]. В последнем случае МЦ расстройства предрасполагают к отложению амилоида в различных органах.

С учетом перечисленных выше патогенетических механизмов, оказывающих флогогенное действие во время приступов и во внеприступном периоде, можно в определенной степени объяснить частое по сравнению с общей популяцией развитие при ПБ поражений миокарда и сосудов сердца, характерных для ревматизма [70] и инфаркта миокарда (ИМ) [3].

В отношении частоты развития ИМ в армянской популяции больных ПБ весьма интересны последние данные [3]. При катamnестическом изучении течения ПБ у 4167 больных и сопоставлении частоты развития ИМ у больных и их сибсов обнаружилось, что среди мужчин, больных ПБ, в возрасте 20-29 и 40-49 лет ИМ развивался достоверно чаще, чем у сибсов. Среди женщин схожая тенденция прослеживалась в возрастной группе 50-59. Принимая во внимание собственные данные и то, что в армянской популяции больных регулярный прием колхицина со времени манифестации заболевания практически не происходит, ПБ можно рассматривать как фактор риска (ФР) раннего развития ИМ, провоцируемого повреждением эндотелия коронарных сосудов флогогенными факторами и прогрессированием атеросклероза.

О существенной роли воспаления в развитии сердечной патологии при ПБ и месте колхицинолечения в ее профилактике свидетельствуют результаты исследований, которые, изучив частоту ишемической болезни сердца (ИБС) в сопоставимых по возрасту и полу группах евреев, больных ПБ, регулярно получающих колхицинолечение (n=290), их супругов (n=133) и больных другими хроническими воспалительными заболеваниями (n=126),

обнаружили, что у больных ПБ ИБС после 40 лет встречается реже, чем у больных другими воспалительными заболеваниями — 15,5% vs 30,2% (p<0,05), но чаще, чем у их супругов (11,2%) [60].

Таким образом, ПБ можно рассматривать как клиническую модель хронического воспаления, играющего важную роль в развитии коронарной патологии, некоронарогенных заболеваний миокарда и ХСН [34]. В этом смысле изучение состояния сердца при ПБ во взаимосвязи с длительностью и активностью воспалительного процесса, как и при других ревматических заболеваниях [23,31], имеет фундаментальное значение для разработки методов первичной и вторичной профилактики, прогнозирования и лечения коронарогенных и некоронарогенных заболеваний.

Фоно- и электрокардиография (ФКГ и ЭКГ)

Во внеприступном периоде у больных ПБ на ФКГ наиболее часто обнаруживается функциональный систолический шум: в 33,3% случаев в доамилоидной стадии, 46% — в протеинурической, 62,5% — в нефротической и 100% — в уремической. Он чаще регистрируется на верхушке и в точке Боткина, на низкочастотном канале (на стадиях амилоидоза в составе шума регистрируются и высокочастотные компоненты), имеет низкую амплитуду, непродолжителен, занимает первую треть систолы и сливается с I тоном. В доамилоидной стадии, кроме систолического шума, отмечается тенденция к усилению I (30%) и II тонов (17,5%), указывающая на гипердинамию миокарда [39]. У детей, больных ПБ без амилоидоза, функциональный систолический шум обнаружили в 54% случаев, а высокоамплитудный III тон в 17% случаев [15]. Отмечена тенденция к удлинению I и II тонов, выявлен функциональный диастолический шум, связанный с относительной митральной недостаточностью на фоне понижения тонуса и поражения миокарда левого желудочка (ЛЖ). Представленные данные можно объяснить тем, что в целом поражение сердца в доамилоидной стадии более характерно для детей, больных ПБ, чем для взрослых [9].

У взрослых больных ПБ с амилоидозом амплитуда тонов сердца уменьшается, свидетельствуя о снижении сократимости миокарда. У 30% больных I тон на верхушке и в точке Боткина расщепляется, у 24% его амплитуда уменьшается за счет мышечного и клапанного компонентов, у 27 % интервал Q-I тон умеренно удлиняется, по-видимому, указывая на развитие амилоидной кардиопатии. В ряде случаев (13%) могут наблюдаться усиление I тона за счет клапанного компонента и реже (7%) — II тона в проекции легочной артерии [28]. Вследствие выраженной дисфункции миокарда, особенно в уремической стадии, возникают миогенный систолический шум, патологические III и IV тоны, а также диастолический шум [28,39].

ЭКГ исследование позволило выявить нарушения электрической активности сердца при ПБ в раз-

личных стадиях [1,15]. Описаны изменения ЭКГ во время приступов в виде элевации сегмента ST, изменений формы Р и Т зубцов, удлинения PQ интервала и/или QRS комплекса, фибрилляции предсердий (ФП), синусовой тахи- и реже – брадикардии, которые носят преходящий характер, сочетаются с болью в груди, шумом трения перикарда, расширением границ относительной тупости сердца и могут свидетельствовать о развитии миокардита в 1,9% случаев [1], перикардита и крайне редко – эндокардита.

При обследовании 670 больных ПБ без амилоидоза в возрасте 15-60 лет были обнаружены гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) в 28,3% случаев во время приступов и в 15,6% вне приступов, гипертрофия правого желудочка (ГПЖ) – 4,6% и 5,2% соответственно, изменения миокарда – 12,4% и 11,3%, экстрасистолическая аритмия – 12,5% и 8,1%, нарушение коронарного кровообращения – 8,8% и 4,6%. Реже наблюдали нарушения проводимости. У этих же больных во время приступов в 96% случаев имела место тахикардия, вне приступов – в 4,6% случаев [1].

Для доамилоидной стадии ПБ характерно нарушение автоматизма синусового узла в виде синусовой тахикардии (у 27,5% больных во внеприступном периоде) и дыхательной аритмии (17,5%) [39], что, по всей видимости, связано с повышенной возбудимостью сосудодвигательного центра гипоталамуса и колебаниями тонуса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы в результате повторных приступов ПБ [29]. В этой же стадии у 42,5% больных находят на ЭКГ изменения зубца Т.

С развитием и прогрессированием амилоидоза нарушения автоматизма, возбудимости и проводимости сердца усугубляются, указывая в ряде случаев на развитие амилоидной кардиомиопатии и во всех случаях – на характерные для ПБ и амилоидоза почек изменения миокарда предсердий и желудочков вследствие иммунных, нейроэндокринных, МЦ и электролитных нарушений. Увеличивается число больных с синусовой тахикардией: у 46,4% больных – в протеинурической стадии, 61,8% – в нефротической и 70,7% – в уремической, которая носит компенсаторный характер и является следствием прогрессирования СН [39]. Зубец Р сглаживается, индекс Макруза возрастает, особенно в уремической стадии. В нефротической и уремической стадиях повышается электрическая активность ЛЖ – в 23,5% и 26,8% случаев соответственно. Вольтаж комплекса QRS снижается у 21,4% больных в протеинурической стадии, 26,5% – в нефротической и 53,7% – в уремической стадии [36].

Значительные нарушения коронарного кровообращения в амилоидной стадии ПБ, которые могут быть следствием отложения амилоида в коронарных сосудах и других причин, рассматривают в контексте 3 категорий изменений: ЭКГ с признаками очаговых поражений – изменения комплекса QRS; ЭКГ с признаками ишемии – изменения сегмента ST или

зубца Т без изменений комплекса QRS; ЭКГ с другими признаками поражения миокарда – сниженный вольтаж, нарушения проводимости и др. [20].

Эхокардиография (ЭхоКГ)

ЭхоКГ аспекты изучения состояния сердца при ПБ в литературе освещены недостаточно. Основное внимание при этом уделено оценке систолической функции ЛЖ и описанию изменений в полости перикарда на различных стадиях ПБ и амилоидоза почек.

Изучая с помощью одно- и двухмерной ЭхоКГ состояние миокарда и перикарда у 32 больных ПБ во внеприступном периоде в состоянии покоя: 8 – без амилоидоза почек, 7 – в протеинурической, 11 – нефротической, 6 – терминальной стадии амилоидоза, было показано, что до клинической манифестации амилоидоза и в протеинурической стадии структура и функция миокарда остаются в пределах нормы. В нефротической стадии происходит снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ до 42%, а в терминальной стадии – до 37%. В терминальной стадии развивалась симметричная гипертрофия миокарда. Поражение перикарда проявлялось в виде уремического перикардита [39].

Отсутствие патологических сдвигов в доамилоидной и протеинурической и динамика показателей в нефротической и уремической стадиях, позволяют предположить, что выраженной систолической дисфункции на конечных стадиях амилоидоза при ПБ может предшествовать изолированная диастолическая дисфункция.

В доступной литературе имеется лишь одно сообщение об изменении показателей диастолической функции ЛЖ на различных стадиях амилоидоза почек при ПБ [36]. В этой работе внимание уделяется изменениям показателей доплеркардиографии (ДКГ) в покое: максимальная скорость трансмитрального кровотока в раннюю (Е) и позднюю диастолу (А); Е/А и время замедления кровотока в раннюю диастолу (DT), которые соответствуют расстройству диастолической функции по типу нарушения расслабления в нефротической стадии и псевдонормализации в уремической стадии на фоне снижения ФВ. В группе больных в протеинурической стадии амилоидоза показатели диастолической функции существенно не отличались от таковых в группе практически здоровых лиц, т.е. диастолическая дисфункция проявляется лишь в нефротической стадии.

Вопрос о ранних изменениях диастолической функции сердца при ПБ, в частности в доамилоидной и протеинурической стадиях, требует дальнейшего детального изучения. Для получения более информативных результатов целесообразно применять ДКГ в сочетании с нагрузочными тестами.

По данным литературы, частой находкой одним и двухмерной ЭхоКГ при ПБ являются признаки поражения перикарда, которые редко диагностируются клинически и другими методами инструментальной диагностики [10,27,35,42,50,52,69,71]. При ЭхоКГ в

М-модальном режиме 30 больных ПБ с рецидивирующей торакалгией, без симптомов застойной СН (ЗСН), уремии или другой сопутствующей патологии в 27% случаев (n=8) обнаружили поражение перикарда (выпот, утолщение листков перикарда или то и другое одновременно) [50].

При обследовании 34 больных с различными клиническими формами ПБ, в 30,4% случаев были выявлены эхо-признаки сухого, выпотного и адгезивного перикардита (у 4 больных – выпот в полости перикарда во время приступа ПБ). Корреляция между данными ЭхоКГ и ЭКГ, а также зависимостью патологии от давности заболевания отсутствовала [13].

О частоте перикардита, диагностируемого на ЭхоКГ в период приступов у больных ПБ без амилоидоза, в 47% и 62% случаев, соответственно, сообщили и другие исследователи [35,42].

Единого мнения о связи между поражением перикарда и формой ПБ, полом, возрастом больных нет, существуют указания на большую вероятность перикардита с увеличением давности заболевания [50], и на большую частоту перикардита во время торакальных приступов, особенно у больных с левосторонними торакалгиями [35].

Описаны случаи дебютирования ПБ перикардитом с эхо-признаками значительного выпота в полости перикарда и тампонады. При этом признаки перикардита спонтанно исчезали и через некоторое время вновь появлялись. На фоне регулярного длительного (до 6 лет) приема колхицина рецидивы перикардита не наблюдали [69,71].

Обнаружение перикардального выпота на ЭхоКГ может свидетельствовать о развитии амилоидоза сердца при ПБ. В данном случае важным представляется комплексная клиническая и ЭхоКГ оценка состояния сердца. Как и при других патологиях, сопровождающихся развитием вторичного амилоидоза, подозрение на амилоидоз сердца при ПБ возникает при упорной тахикардии, не связанной с лихорадкой, наличии артериальной гипотонии или отсутствию артериальной гипертензии (АГ), расширении перкуторных границ сердца и увеличении его рентгенологической тени, различных видах нарушения проводимости, снижении вольтажа комплекса QRS, депрессии сегмента ST, изменении зубцов T, P, отрицательных зубцах T на ЭКГ, обнаружении перикардального выпота, утолщении стенок и повышении ригидности миокарда на ЭхоКГ, формировании ложной картины гипертрофической кардиомиопатии, резистентной ЗСН и др. [14,18,21,25,38,48,54]. Довольно часто на ЭхоКГ при амилоидной кардиомиопатии, в т.ч. у больных ПБ, можно обнаружить увеличение толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) ЛЖ, а также толщины и эхо-плотности папиллярных мышц.

На начальных этапах амилоидной кардиомиопатии при ПБ для диагностики амилоидоза сердца дос-

таточно применить ЭКГ и сцинтиграфию миокарда, а на поздних стадиях – ЭхоКГ в сочетании с ЭКГ. С этих позиций прижизненная диагностика амилоидной кардиомиопатии при ПБ с амилоидозом возможна в 1/3 случаев. В отличие от первичного генерализованного амилоидоза амилоидная кардиомиопатия при ПБ с амилоидозом не имеет столь выраженной ЭхоКГ симптоматики, протекает субклинически, редко приводит к развитию резистентной ЗСН (7%) и прогрессирует сравнительно медленно [14].

Основываясь на опыте ЭхоКГ обследования 52 больных с амилоидозом сердца (из них 15 больных ПБ), было предложено в качестве высокоинформативного эхо-признака амилоидной инфильтрации сердца использовать не толщину стенок желудочков в конце диастолы, а сопоставление толщины миокарда в точке максимального утолщения в систолу и в конце фазы быстрого расслабления [18]. При развитии амилоидной инфильтрации скорость уменьшения толщины миокарда к концу фазы быстрого расслабления снижается почти в 2 раза по сравнению с нормой, свидетельствуя о повышении ригидности миокарда. Учитывая информативность данного показателя, следует, однако, отметить, что его практическое применение затруднено в связи с трудностями точной объективной оценки толщины стенок миокарда в различные фазы сердечного цикла. Ценность показателя в плане выбора тактики лечения не столь уж высока, т.к. ригидность миокарда развивается при массивной амилоидной инфильтрации и значительном утолщении стенок сердца, сочетающихся с клиникой выраженной ЗСН.

В целом, ЭхоКГ исследования при ПБ позволили установить не частые вовлечение в процесс клапанного аппарата, частоту (27-62%) и особенности поражения перикарда при ПБ. Вопрос о ранних проявлениях поражения миокарда при ПБ остается открытым и требует дальнейших ЭхоКГ и ДКГ исследований в покое и на фоне различных нагрузочных тестов.

Патоморфология

Ряд особенностей поражения сердца при ПБ был установлен при аутопсии умерших в терминальной стадии амилоидоза почек вследствие ПБ. Выраженное в той или иной степени поражение миокарда, сосудов, эпикарда, перикарда, проводящей системы и эндокарда обнаруживали практически во всех случаях, хотя клинически диагностировали редко. В первую очередь, это относится к уремическому перикардиту и амилоидозу сердца [40,41]. При изучении состояния сердца умерших от хронической почечной недостаточности (ХПН) при ПБ, обнаружено, что отложение амилоидных масс в сердце носит в основном периретикулярный характер, хотя в тяжелых случаях могут наблюдаться преимущественно периколлагеновые отложения в адвентиции интрамуральных артерий с распространением на среднюю оболочку, а также значительные скопления амилоида периваску-

лярно и в строме миокарда [40]. В целом, наиболее выраженные изменения наблюдаются в миокарде и сосудистой сети, в частности в интрамуральных артериолах. Массивное отложение амилоида в артериолах и межмышечном пространстве, сопровождается облитерацией просвета сосудов, сдавлением КМЦ, их зернистой и жировой дистрофией, некрозом, очаговым и диффузным замещением соединительной ткани.

Амилоидоз сердца при ПБ, как и при других вариантах амилоидоза, кроме генетического кардиопатического, первичного генерализованного и сенильного, не является ранним клиническим признаком болезни. Более характерно постепенное отложение амилоида в сердце, которое с течением времени проявляется клиникой ЗСН. Отложение амилоида может иметь место во всех структурах сердца, что и обуславливает многообразие механизмов формирования СН [12,21,67]. К ним, в первую очередь, следует отнести преимущественное диффузное отложение амилоида в миокарде с развитием кардиомегалии (увеличение массы сердца до 800-1000 г) и рестриктивной кардиомиопатии. Развитию СН могут способствовать амилоидное поражение проводящей системы, васкулит, отложения в сосудах амилоида и развитие псевдоинфарктов [66].

Следует подчеркнуть, что при генерализованном амилоидозе, в т.ч. при ПБ, амилоид в сердце откладывается преимущественно в мелких интрамуральных артериях и артериолах, приводя к васкулитам, расстройствам МЦР, ишемии миокарда и стенокардии при относительно незатронутых крупных сосудах и нормальной картине при коронароангиографии [12,19,61]. Описан случай выраженного амилоидоза сердца с рестриктивным типом диастолического интракардиального потока, сниженным вольтажем и наличием патологических Q зубцов на ЭКГ, характерных для амилоидного поражения, без каких-либо клинических проявлений ишемии миокарда, СН, на фоне нормальной сократительной функции ЛЖ и нормального АД [64]. Микроваскулярная ишемия вследствие амилоидоза сердца может быть ранним и даже единственным проявлением генерализованного амилоидоза [43]. Об одном из возможных лабораторных проявлений его при ПБ – синдроме цитолиза КМЦ и склонности к повышению активности фермента КФК, отмечалось выше. Учитывая, что при

ПБ, особенно на ранних, доклинических стадиях амилоидоза, имеет место несоответствие между сравнительно частым вовлечением в процесс различных органов из-за субэндотелиального отложения амилоида в мелких артериолах и минимальными клиническими проявлениями [19,64], весьма вероятно, что и при нелеченной колхицином ПБ развита микроваскулярная ишемия миокарда, которая, в первую очередь, отразится на диастолической функции сердца.

Не исключено, что отложению амилоида в сосудах сердца изначально способствует васкулопатия, склонность к которой характерна для ПБ [63]. Связана она с воспалительной клеточной реакцией, схожей с той, которая развивается во время приступов ПБ в серозных оболочках [66].

Таким образом, вопрос о состоянии сердца при ПБ в доамилоидной стадии, при присоединении генерализованного амилоидоза и развитии амилоидоза сердца во многом является объектом дальнейших разносторонних исследований, в т.ч. с позиций современной нейроэндокринной концепции ХСН. Уже сегодня данные литературы позволяют утверждать, что в условиях хронического стресса, иммунных и нейроэндокринных сдвигов, гиперкатехоламинемии, в той или иной степени выраженного воспаления во время приступов и его хронического, клинически не выраженного течения во внеприступном периоде, генерализованного повреждения мелких сосудов и в целом МЦ нарушений, характерных для ПБ, все отделы сердца могут быть вовлечены в патологический процесс, способствовать формированию ХСН, которая, наряду с ХПН, определяет прогноз при ПБ.

Актуальными вопросами на данном этапе являются изучение возможностей ранней диагностики поражения сердца при ПБ, в особенности в доамилоидной и протеинурической стадиях, с помощью современных высокоинформативных методов диагностики, в частности ДКГ, определение истинной частоты различных форм поражения миокарда, перикарда и коронарных сосудов в различных стадиях ПБ и, наконец, оценка влияния регулярной колхицинолечения на состояние сердца. Концептуально важно, что поражение сердца может быть одним из ревматологических проявлений ПБ, значительно снижающих адаптационные возможности организма больных и утяжеляющих нейроэндокринные и иммунные нарушения.

Литература

1. Айвазян А.А., Пашинян С.А., Магдесиева Г.Б., Бадалян А.Г. Изменения сердечно-сосудистой системы при периодической болезни. В сб.: Новое в кардиологии. Ереван 1985; 37-40.
2. Айвазян А.А., Оганесян Л.С., Багдасарян Г.Б. Ревматологические проявления периодической болезни. Ж эксперим и клин мед АН АрмССР 1990; 30(6): 509-12.
3. Айвазян Ал.А. Периодическая болезнь как фактор риска инфаркта миокарда. В сб.: Научные труды III конгресса кардиологов Армении. Ереван 2001; 178-81.
4. Алмазов В.А. Врачебная тактика при хронической сердечной недостаточности. Новые С-Петербург врач вedom 1999;1(7): 17-21.
5. Арутюнян В.М., Еганян Г.А., Ованесян Р.А. и др. Состояние микроциркуляции у больных периодической болезнью. Кровообращение 1987; 20(4): 22-5.
6. Арутюнян В.М., Еганян Г.А., Геворкян А.С. и др. Диагностическое значение определения активности фермента креатининфосфокиназы при периодической болезни и амилоидозе. В сб.: Актуальные вопросы клинической медицины. Ереван 1995; 42-4.
7. Арутюнян В.М., Дарбинян А.С., Татевосян А.А. и др. Рент-

- генологические особенности изменений кардиореспираторной системы при периодической болезни. Вестник МАНЭБ 1999; 19(7): 131-3.
8. Арутюнян В.М., Акопян Г.С. Периодическая болезнь: этиопатогенетические и клинические аспекты. Москва: МИА 2000; 304 с.
 9. Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х. Периодическая болезнь у детей. Ереван: «Айастан» 1989; 249 с.
 10. Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х., Епископосян Л.М. и др. Периодическая болезнь у детей в Армении (этиопатогенетические аспекты, классификация, клиника, перспективы лечения). Мед наука Армении НАН РА 1995; 35(1-2): 30-41.
 11. Василян А.А., Соцкий О.П., Арутюнян М.С. и др. АТФ-азная активность мембран эритроцитов при периодической болезни. В сб.: Материалы 70-й научной конференции ЕрГМУ. Ереван 1997; 59.
 12. Виноградова О.М., Мухин Н.А., Хасабов Н.Н. и др. Поражение сердца при амилоидозе. Кардиология 1980; 5: 35-7.
 13. Виноградова О.М., Томас Н.Ю., Голыжникова В.А. Перикардит как одно из проявлений периодической болезни. Ревматология 1989; 3: 24-6.
 14. Виноградова О.М., Кочубей Л.Н., Голыжников В.А. и др. Поражение сердца у больных периодической болезнью с амилоидозом. Тер архив 1992; 64(9): 81-6.
 15. Галстян А.А., Джавари Ф.А., Захарян С.А., Казарян Ф.Г. Функциональное состояние миокарда у детей с периодической болезнью во внеприступном периоде. Кровообращение 1975; 8(1): 24-7.
 16. Геворкян А.А., Акопян Г.С., Багдасарян А.С. К изучению артериального давления при периодической болезни. В сб.: Актуальные вопросы патогенеза, клиники и лечения артериальных гипертензий. Ереван 1996; 54-7.
 17. Геворкян Э.М., Геворкян А.П., Ишханов Т.Л. Гипервентиляционный синдром и тревожность при периодической болезни. В кн.: Сборник научных трудов ЕрГМУ 1997; 2: 121-7.
 18. Делягин В.М., Шахбазян И.Е., Силаева З.А. и др. Вторичный амилоидоз сердца у детей. Педиатрия 1994; 3: 39-42.
 19. Еганян Г.А., Арутюнян В.М. Гастроэнтеропатии у больных периодической болезнью и амилоидозом. Тер архив 1990; 5: 79-85.
 20. Еганян Г.А., Вартанян М.В., Саакян Н.Т. Состояние коронарного кровообращения при периодической болезни на различных стадиях амилоидоза почек. В сб.: Материалы 70-й научной конференции ЕрГМУ. Ереван 1997; 40.
 21. Елисеев О.М. Амилоидоз сердца. Тер архив 1980; 12: 116-21.
 22. Завгородняя А.М. Клинико-иммунологические аспекты периодической болезни. Автореф дисс докт мед наук. Москва 1990.
 23. Казначеев Л.Н., Перова Н.В., Александрова Е.Н. и др. С-реактивный белок и нарушения липид-транспортной системы крови у больных ревматоидным артритом. Клинический журнал 2001; 4: 48-50.
 24. Козлова Л.К., Тамгина Т.Ф., Нуждина Т.В. и др. Функциональная оценка состояния сердца по данным эхокардиографии и состояния липидного обмена у больных системной склеродермией и системной красной волчанкой. Тер архив 2001; 5: 33-6.
 25. Козловская Л.В. Амилоидоз. Тер архив 1998; 6: 62-70.
 26. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000; 7: 48-62.
 27. Мамиконян Р.С., Татевосян А.А., Туманян А.М. и др. Структурно-функциональные изменения сердца при периодической болезни и в различных стадиях амилоидоза почек. Ж эксперим и клин мед АН АрмССР 1989; 29(3): 206-7.
 28. Мамиконян Р.С., Туманян А.М., Симонян З.М. и др. Фонокардиографическая характеристика больных периодической болезнью в стадии осложнения амилоидозом. В сб.: Тезисы 68-й отчетной научной сессии ЕрМИ. Ереван 1989; 58.
 29. Мартиросян В.А. Изучение влияния некоторых вегетативных рефлексов на сердечно-сосудистую систему у больных периодической болезнью. В сб.: Вопросы диагностики и лечения периодической болезни. Ереван 1987; 112-7.
 30. Назаретян Э.Е., Акопян Г.С. Периодическая болезнь. Ереван 1993; 126 с.
 31. Насонов Е.Л. Атеротромбоз при ревматических заболеваниях: анализ патогенеза. Тер архив 1998; 92-5.
 32. Овсепян Л.А. Глюкокортикоидная и андрогенная функции коры надпочечников в динамике развития периодической болезни. Автореф дисс канд мед наук. Ереван 1990.
 33. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Современная фармакотерапия больных с хронической сердечной недостаточностью. Вестник РАМН 2001; 12: 12-6.
 34. Палеев Н.Р., Гуревич М.А. Некоронарогенные заболевания миокарда. Состояние проблемы. Клинический журнал 1998; 9: 4-8.
 35. Саакян Н.Т. Особенности течения перикардита при периодической болезни. В кн.: Сборник научных трудов ЕрГМУ. Ереван 1997; 2: 99-101.
 36. Саакян Н.Т. Оценка систолической и диастолической функций левого желудочка при периодической болезни на разных стадиях амилоидоза. В кн.: Сборник научных трудов ЕрГМУ. Ереван 1997; 2: 102-4.
 37. Саакян Н.Т. Особенности ЭКГ-изменений при периодической болезни с амилоидозом. В сб.: Материалы 70-й научной конференции ЕрГМУ. Ереван 1997; 51.
 38. Строжаков Г.И., Гендлин Г.Е. Амилоидоз сердца. Сердце недостаточное 2000; 1(1): 15-23.
 39. Татевосян А.А. Изменения сердечно-сосудистой системы при периодической болезни. Дисс канд мед наук. Ереван 1987; 120 с.
 40. Тер-Каспарова М.Р. Состояние сердца при периодической болезни. Клинический журнал 1991; 6: 47-50.
 41. Тер-Каспарова М.Р. Органопатология периодической болезни. Ереван: «Саак Партев» 2002; 168 с.
 42. Торосян Е.Х., Саркисян А.Г., Акопян А.А. и др. Эхокардиографические особенности поражения сердца при периодической болезни у детей. В сб.: Материалы 70-й научной конференции ЕрГМУ 1997; 115.
 43. Al Suwaidi J, Velianou JL, Gertz MA, et al. Systemic amyloidosis presenting with angina pectoris. Ann Intern Med 1999; 131: 838-41.
 44. Barakat MH, El-Khawad AO, Gumaa KA, et al. Metaraminol provocative test: a specific diagnostic test for familial Mediterranean fever. Lancet 1984; 1(8378): 656-7.
 45. Barakat MH, Malhas LN, Gumaa KK. Catecholamine metabolism in recurrent hereditary polyserositis. Pathogenesis of acute inflammation: the retention-leakage hypothesis. Biomed Pharmacother 1989; 43(10): 763-9.
 46. Bellisarii FI, Gallina S, De Caterina R. Tumor necrosis factor and cardiovascular diseases. Ital Heart J 2001; 2(6): 408-17.
 47. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. Lancet 1998; 351: 659-63.
 48. Benson MD. Aging, amyloid, and cardiomyopathy. N Engl J Med 1997; 336(7): 502-4.
 49. Braunwald E. Congestive heart failure — five decades of progress. J Clin. Basic Cardiol 2001; 4: 173.
 50. Dabestani A, Noble LM, Child JS, et al. Krivokapich J, Schwabe AD. Pericardial disease in familial Mediterranean fever: an echocardiographic study. Chest 1982; 81(5): 592-5.
 51. Drenth JP, van der Meer JW, Kushner I. Unstimulated peripheral

- al blood mononuclear cells from patients with the hyper-IgD syndrome produce cytokines capable of potent induction of C-reactive protein and serum amyloid A in Hep3B cells. *J Immunol* 1996; 157(1): 400-4.
52. Erol C, Sonel A, Candan I, et al. Pericardial involvement in familial Mediterranean fever. *Postgrad Med J* 1988; 64(752): 453-4.
 53. Gang N, Drenth JP, Langevitz P, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1999; 26(4): 890-7.
 54. Golubovich G, Tomashevich R, Pljesha S, et al. The liver in systemic amyloidosis. *Arch Gastroenterohepatol* 2000; 19(1-2): 54-8.
 55. Johnson WJ, Lie JT. Pulmonary hypertension and familial Mediterranean fever: previously unrecognized association. *Mayo Clin Proc* 1991; 66(9): 919-25.
 56. Karaguezian KG, Haroutjunian VM, Mamiconyan RS, et al. Evidence of oxidative stress in erythrocyte phospholipid composition in the pathogenesis of familial Mediterranean fever (periodical disease). *J Clin Pathol* 1996; 49(6): 453-5.
 57. Kiraz S, Ertenli I, Arici M, et al. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16(6): 721-4.
 58. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(1): 79-81.
 59. Lang D. Cardiac hypertrophy and oxidative stress: a leap of faith or stark reality? *Heart* 2002; 87: 316-8.
 60. Langevitz P, Livneh A, Neumann L, et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J* 2001; 3(1): 9-12.
 61. Livneh A, Langevitz P, Pras M. Pulmonary associations in familial Mediterranean fever. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5(5): 326-31.
 62. Narula J, Hajjar RJ, Dec GW. Apoptosis in the failing heart. *Cardiol Clin* 1998; 16(4): 691-710.
 63. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, et al. Polyarteritis nodosa in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30(4): 281-7.
 64. Rezler J, Kociszewska J, Sikora-Frac M. Cardiac amyloidosis. *Kardiol Pol* 2001; 55: 563-6.
 65. Sarkisian T, Emerit I, Arutyunyan R, et al. Familial Mediterranean fever: clastogenic plasma factors correlated with increased O₂-production by neutrophils. *Hum Genet* 1997; 101(2): 238-42.
 66. Serrano R, Martinez MA, Andres A. Familial Mediterranean fever and acute myocardial infarction secondary to coronary vasculitis. *Histopathology* 1998; 33(2): 163-7.
 67. Stefani M, Angiero F, Rossi L. Conduction system in cardiac amyloidosis: two cases succumbed to cardiac arrest. *Ital Heart J* 2001; 2(12): 932-4.
 68. Song H, Tasaki H, Yashiro A, et al. Acute-phase proteins and Chlamydia pneumoniae infection. Which one is more important in acute coronary syndrome? *Jpn Circ J* 2001; 65: 853-7.
 69. Tauber T, Zimand S, Kotzer E. Recurrent pericarditis in familial Mediterranean fever. *Harefuah* 1995; 15;128(10): 611-2, 672.
 70. Tekin M, Yalcinkaya F, Tumer N, et al. Familial Mediterranean fever and acute rheumatic fever: a pathogenetic relationship? *Clin Rheumatol* 1999; 18(6): 446-9.
 71. Tutar HE, Imamoglu A, Kendirli T, et al. Recurrent pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (abstract of the Familial Mediterranean Fever II International Conference (Antalya, Turkey, 3-7 May, 2000). *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18(2): 292.

Поступила 26/01-2007

Миокардиальные мостики коронарных артерий

З.А. Багманова

Республиканский кардиологический диспансер. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Myocardial bridges of coronary arteries

Z.A. Bagmanova

Republic Cardiology Dispanser. Ufa, Bashkortostan Republic, Russia

В обзоре литературы освещены вопросы терминологии, распространенности, диагностики, клиники, особенностей течения, лечения больных с миокардиальными мостиками (ММ) коронарных артерий. Особое внимание уделено механизму развития ишемии, клинической значимости и неинвазивной диагностике ММ с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования. Проанализированы основные исследования, касающиеся прогноза жизни больных с клиникой подобной стенокардии и ММ, с длительностью наблюдения 3,4 – 11 лет.

Ключевые слова: коронарные артерии, мышечные мостики, коронарная ангиография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

This literature review focuses on terminology, prevalence, diagnostics, clinical course features, and treatment of coronary artery myocardial bridges (MB). Ischemia pathogenetic mechanisms, MB clinical role and non-invasive diagnostics by intravascular ultrasound are emphasized. The author analyzes principal studies (3.4-11-year follow-up) on life prognosis in patients with angina-like clinics and MB.

Key words: Myocardial bridges, coronary arteries, anomaly, coronary angiography, intravascular ultrasound.

Среди населения промышленно развитых стран в общей структуре смертности, по-прежнему, лидирует смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Одной из причин инфаркта миокарда (ИМ) у лиц молодого возраста является такая врожденная аномалия коронарных артерий (КА), как миокардиальные или мышечные мостики (ММ) [1]. Впервые ММ как избыточное развитие мышечной ткани вокруг небольшого участка эпикардиальной КА описал Reuman НС в 1737г. Сегмент КА, проходящий внутри ММ, был назван «туннелированным» (ТС). Характерной особенностью ММ является систолическое сдавливание сосуда сокращающимся миокардом (рисунок 1), что при определенных условиях может вызывать снижение коронарного кровотока.

Углубленный анализ результатов аутопсии, касающийся ММ, был выполнен в 1951г [2]. Однако проявился клинический интерес, и систематические исследования были предприняты после установления связи ММ с ишемией миокарда [3,4]. В настоящее время новые методы визуализации позволили улучшить прижизненную идентификацию и функциональную оценку ММ с клинически значимой систолической компрессией для подбора соответствующей терапии.

Распространенность. Различные методы исследования дают противоречивые результаты о распространенности ММ. По данным патологоанатомических исследований, включающих от 37 до 560 аутопсий, ММ (myocardial bridges) обнаружены в 5%-56% случаев [5,6], а с учетом миокардиальных петель (loops), распространенность возрастает до 86% [7]. При анализе 1056 аутопсий ММ были выявлены в 26% случаев [8]. Такой разброс данных можно объяснить тем, что препарированию подвергались предварительно отобранные сердца. В среднем среди взрослого населения ММ встречаются у каждого третьего человека.

Частота ангиографически выявляемых ММ зависит от категории пациентов и составляет от 0,5% при анализе всех ангиографий [3] до 33% у больных в удаленном при пересадке сердце [9]. Имеются сообщения о высокой распространенности ММ у больных с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) [10]. У лиц с клиникой, подобной стенокардии, и ангиографически нормальными КА применение провокационных тестов, увеличивающих миокардиальную компрессию, позволяет обнаружить тонкие ММ в 40% случаев [11,12].

Эпикардиальный ход КА необязателен для всех млекопитающих. У грызунов главные сосуды внедряются в миокард под эпикардиальной поверх-

ностью (тип I) [4,13]. К животным с преимущественно эпикардиальным ходом КА (тип II) относятся жвачные, плотоядные животные и приматы [13,14]. В то время как у горилл крупные КА формируют эпикардиальную сеть, у шимпанзе они имеют тенденцию к интрамуральному расположению [15]. ММ встречаются чаще у коз и овец, чем у людей [16]. Их можно обнаружить у представителей кошачьих, псовых и тюленеобразных [14]. У таких млекопитающих, как лошади и свиньи, ММ отсутствуют или встречаются крайне редко (тип III) [13]. ММ бывают врожденными [17-19] и, вероятно, являются эволюционным рудиментом, запрограммированным в генетическом коде.

Анатомия мышечных мостиков. В большинстве случаев ММ локализируются в среднем сегменте передней нисходящей КА (ПНКА) [13]. Если существуют две параллельные ветви ПНКА, то одна из них чаще проходит интрамурально [2]. Диагональная и краевая маргинальная ветви могут содержать ММ в 18% и 40% соответственно [15,16]. Они локализируются на глубине 1-10 мм [20,21] с типичной протяженностью 10-30 мм [4]. В редких случаях КА могут иметь очень глубокий ход сквозь перегородку, приближаясь к субэндокардиальному слою правого желудочка (ПЖ) [15].

Выделяют два типа ММ: поверхностные ММ (75% от всех случаев), пересекающие КА перпендикулярно или под острым углом к верхушке, и мышечные пучки, происходящие из верхушечной трабекулы ПЖ (25% всех случаев), которые пересекают ПНКА поперечно, косо или спирально до окончания в межжелудочковой перегородке [6]. Артериальные сегменты могут также локализоваться в глубине межжелудочковой борозды. Такой коронарный сегмент может сдавливаться в систолу так называемым полумостиком, состоящим частично из миокардиальных волокон, частично из тонкого слоя жировой, соединительной ткани и нервов [15], чаще проявляющимся в период полового созревания на фоне состояний, сопровождающихся увеличением частоты и силы сердечных сокращений [2].

Сочетание ММ с атеросклерозом. Первоначально связь коронарного атеросклероза с ММ была изучена на левой ПНКА. Атеросклеротическая бляшка чаще формируется в сегменте артерии, расположенном проксимальнее ММ, в то время как ТС остается свободным [4,16,22].

В ТС КА, в отличие от проксимального и дистального сегментов, отсутствуют пенные и модифицированные гладкомышечные клетки (ГМК) [23]. В интима экстрамуральных, эпикардиальных сегментов КА кроликов, находящихся на холестериновой диете, развивался атеросклероз с аккумуляцией апопротеина В (апоВ) и пролиферацией клеточных ядерных антигенов (PCNA) внутри ГМК интимы. Такие изменения не выявлены ни в одной из стенок ТС КА [24]. В эпикардиальной части исследованных КА

проницаемость клеток эндотелия была повышенной как в пораженных атеросклерозом, так и в интактных участках. Подобных изменений проницаемости не наблюдалось в эндотелии ТС и в нормальных КА контрольной группы [24].

Формирование атеросклеротической бляшки на входе в ТС можно объяснить действием гемодинамических механизмов. Плоский, полигональный, полиморфный эндотелий служит признаком низкого напряжения сдвига, в то время как в ТС эндотелий имеет спиральное, веретенообразное направление по ходу сегмента как признак ламинарного тока и высокого напряжения сдвига [23-25]. Низкое напряжение сдвига может индуцировать высвобождение таких эндотелиальных вазоактивных агентов, как эндотелиальная NO-синтаза, эндотелин-1 и ангиотензин-превращающий фермент [26]. Отмечалась их повышенная концентрация в проксимальном и дистальном сегментах по сравнению с ТС [25]. Таким образом, низкое напряжение сдвига может способствовать формированию атеросклеротической бляшки проксимальнее ММ, в то время как высокое напряжение сдвига играет защитную роль на протяжении ТС [26]. Увеличение локального напряжения и натяжения стенки может индуцировать повреждение эндотелия и разрыв бляшки с последующим тромбозом в проксимальном сегменте [27], что и было подтверждено данными аутопсии и клиническими наблюдениями [8,21,28].

Патогенез ишемии миокарда. Только незначительный стеноз проксимальнее ММ и систолическая компрессия ТС не могут в достаточной мере объяснить развитие тяжелой ишемии и ассоциированных с ней симптомов. Проводимая в эксперименте окклюзия левой огибающей КА первоначально только во время систолы, а затем и на протяжении диастолы, приводила к уменьшению времени заполнения КА, что вызывало значительное снижение эпикардиального и субэндокардиального кровотоков и уменьшение давления в дистальном коронарном русле [29]. После освобождения пережатой КА диастолический кровоток увеличивался в соответствии с продолжительностью сосудистой окклюзии, хотя и отмечалось снижение усредненного потока крови. Такое увеличение соотношения диастолического потока к систолическому было позже обнаружено у больных [30]. Согласно клиническим данным [27,30] увеличение кровотока в диастолу не может полностью компенсировать снижение среднего кровотока и приводит к уменьшению коронарного резерва, которое невозможно объяснить лишь снижением вазодилатирующей способности резистивных сосудов.

Когда артериальная окклюзия была ограничена только систолой, было замечено, что фазный коронарный кровоток и дистальное коронарное давление восстанавливались со значительной задержкой, приводящей к снижению потребления кислорода миокардом и увеличению содержания молочной кислоты

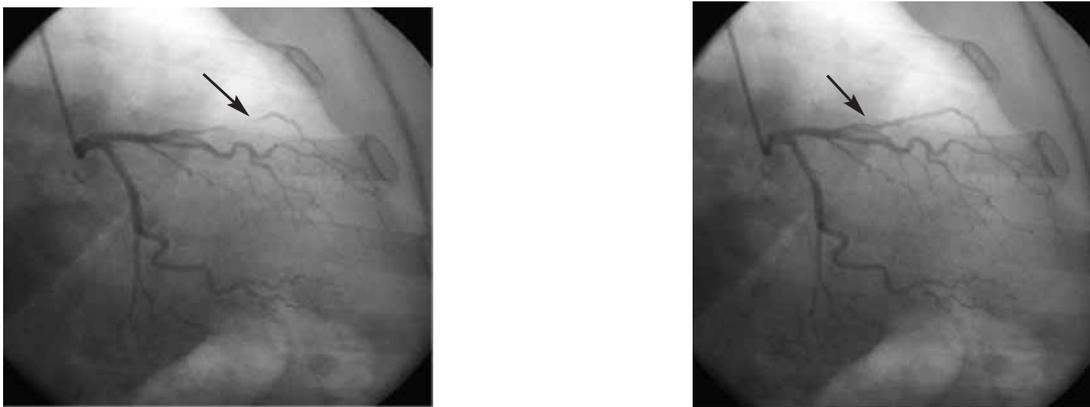


Рис. 1 Типичное систолическое сдавливание среднего сегмента передней межжелудочковой артерии (указано стрелками).

в коронарном синусе [31]. Такое отсроченное диастолическое расслабление было позже установлено у людей при внутрисосудистом ультразвуковом исследовании (УЗИ) в режиме frame-by-frame, как важный механизм, способствующий ишемии [32,33].

При использовании одновременной регистрации проксимального и дистального давлений, установлены более высокое внутрисосудистое давление непосредственно проксимальнее ММ и градиент давления на выходе из него. Отчетливое отрицательное давление в фазу поздней диастолы предшествовало пику давления ниже ММ [34]. Было получено более высокое систолическое давление на протяжении ТС, но градиента давления не обнаружено [27]. Все эти пациенты имели значительную извилистость ТС на входе и выходе из него. Давление в центре камеры интерпретировали как результат неоднородного сжатия ТС: сильнее в проксимальной и дистальной частях по сравнению с центральной, что потенциально способствовало уменьшению коронарного резерва [30].

Вероятность развития ишемии растет также с увеличением интрамиокардиальной глубины ТС: в 22 из 39 сердец были обнаружены миокардиальный фиброз и некроз сократительных волокон в миокарде дистальнее ММ [35]. Среди указанных больных 13 умерли внезапно, 6 из них – во время тяжелой физической нагрузки. Эти 13 ТС находились значительно глубже в миокарде в отличие от таких же жертв, но не погибших внезапно.

Увеличение симпатического тонуса во время эмоционального или физического стресса, вероятно, способствует развитию ишемии, потому что тахикардия ведет к увеличению отношения времени систолы к диастоле и уменьшению диастолического кровотока. К тому же увеличение сократимости во время стресса усугубляет систолическое (и диастолическое) [3] пережатие артерии. Эндотелиальная дисфункция, приводящая к спазму КА, также может способствовать сужению ТС.

Методы диагностики ММ. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики ММ является коронароангиография (КАГ) с признаками типичного дефекта наполнения (“milking effect”) и фено-

меном “шаг вниз – шаг вверх” (“step down – step up”), обусловленных систолическим сдавливанием ТС. Однако эти признаки не дают полной информации о функциональном влиянии миокардиальной составляющей. При наличии проксимального атеросклеротического стеноза, вызванного бляшкой, ММ могут быть обнаружены только после проведения чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики, когда повышение внутрисосудистого давления и восстановление сократимости позволят проявиться их характерным признакам. Дефект наполнения не характерен для тонких ММ, поэтому для их диагностики могут быть рекомендованы новые методы визуализации и применение провокационных тестов [32,33,36,37].

Благодаря внутрисосудистому УЗИ, интракоронарному доплеровскому УЗИ и использованию интракоронарного датчика, регистрирующего давление, могут быть визуализированы и количественно оценены структурные и функциональные особенности ММ [27,30,32,38]. Характерным признаком, полученным с помощью внутрисосудистого УЗИ, является “феномен полумесяца” (“half-moon phenomenon”), хотя физиология и анатомия этого явления полностью не ясна. Признак достаточно специфичен ввиду того, что определяется только в ТС и не обнаружен в проксимальном или дистальном сегментах или в других КА. При появлении на УЗИ “феномена полумесяца” дефекты наполнения по КАГ могут быть вызваны интракоронарными провокационными тестами, даже если при исходной КАГ характерные признаки ММ отсутствовали [11,30,39]. Методика УЗИ основывается на покадровом анализе площади просвета сосуда в течение полного сердечного цикла и может быть использована для количественной оценки задержки расслабления миокарда после систолической компрессии [32]. Внутрисосудистое УЗИ подтвердило отсутствие атеросклероза в пределах ТС несмотря на то, что у 90% больных проксимальнее ММ находили бляшку [30]. В тех случаях, когда глубокие ТС приближались к субэндокарду ПЖ, на внутрисосудистом УЗИ визуализировали трабекулярный миокард и полость ПЖ.

По результатам исследований больных ишемической болезнью сердца (ИБС) оценка потоков с помощью доплера часто выявляет характерную картину потока, под названием “феномен указательного пальца” (“fingertip phenomenon”) [30] или “феномен шпиль и купол” (“spike-and-dome”) [38]. Эти спектры первоначально были получены в экспериментальных работах и заключались в крутом ускорении потока в раннюю диастолу с последующим выраженным замедлением, переходящим в плато в середине диастолы. Такой спектр регистрируется как внутри, так и непосредственно проксимальнее ТС [27,30,38], и его можно объяснить увеличением градиента давления в раннюю диастолу в результате снижения дистального сопротивления в КА с последующей задержкой расслабления миокардиальных волокон, при которой просвет сосуда сначала остается суженным, а затем увеличивается. В глубоких ММ быстрый ранний диастолический поток может предшествовать конечно-систолической инверсии потока как результат увеличения локального давления выше перфузионного аортального давления [27,34]. Эти изменения отражают увеличивающееся отношение диастолического потока к систолическому почти до 3,0 по сравнению с показателями 1,8 и 1,3 в группах контроля и со значительным коронарным стенозом, соответственно.

ММ можно визуализировать с помощью новых неинвазивных методов: электронно-лучевой томографии и в перспективе многосрезовой компьютерной томографии, магнитной резонансной томографии или трансторакальной эхокардиографии с доплерографией. Эти методы достаточно высоко чувствительны и специфичны, хотя их использование в клинических или научных целях для диагностики ММ мало изучено.

Клинические проявления. Стенокардия, ишемия миокарда, ИМ, дисфункция левого желудочка, оглушение (stunning) миокарда, преходящая атриовентрикулярная (AV) блокада, также как стресс-индуцируемая желудочковая тахикардия (ЖТ) и внезапная смерть (ВС) могут быть следствием существования ММ КА [1,3,15,40-42]. Однако, учитывая широкое распространение ММ, такие осложнения встречаются редко. Больные могут предъявлять жалобы на атипичные или подобные стенокардии боли в грудной клетке, тяжесть которых не согласуется с протяженностью и глубиной ТС или степенью систолического сдавливания [6,43].

Показатели электрокардиограммы (ЭКГ) покоя часто соответствуют нормальным; стресс-тест может индуцировать неспецифические ишемические изменения, нарушения проводимости или аритмии [43]. У детей с обструктивной формой ГКМП и ММ могут наблюдаться дисперсия удлиненного интервала QT и частые эпизоды мономорфной ЖТ при суточном мониторинге ЭКГ по сравнению с детьми без ММ [17]. С помощью скинтиграфии миокарда могут быть выявлены дефекты перфузии [44], хотя они не явля-

ются обязательными даже при глубоких ММ со значительным систолическим сдавливанием или после стимуляции вазоактивными препаратами [43].

Особенности течения. Длительный прогноз больных с изолированными ММ обычно благоприятный. Пятилетняя выживаемость 81 пациента, средний возраст которых ~ 46 лет, составила 97,5%, и ни одна из двух смертей не была связана с ММ [45]. В другой группе, состоящей из 61 больного, средний возраст – 50 лет, с ММ в ПНКА 11-летняя выживаемость была 98%, и также ни одна из смертей не была спровоцирована наличием ММ [46]. По данным этих исследований не выявлено ни одного случая ИМ за весь период наблюдения, при условии отсутствия атеросклеротического поражения других КА. Из 21 больного, наблюдавшегося в течение 3,4 года [47], двое с сопутствующей ИБС перенесли ИМ с последующей операцией аортокоронарного шунтирования (АКШ). Все оставшиеся пациенты, включая 7 больных с обструктивной формой ГКМП и 8 человек с нормальными КА, были клинически стабильными. В недавнем исследовании с длительностью наблюдения 43 месяца 1 из 35 больных умер, 20% больных страдали стенокардией I и II функциональных классов по классификации Канадской ассоциации кардиологов, и 63% больных получали терапию антиангинальными препаратами [48]. До сих пор остаются спорными данные о том, что ММ у детей с обструктивной ГКМП могут быть высоким независимым предиктором 5-летней смертности [17-19].

Лечение. У больных с клинически выраженными ММ лечение может улучшать качество жизни, хотя в тяжелых случаях убедительных данных благоприятного влияния вмешательств на течение заболевания и смертность не получено.

В соответствии с вышеуказанными механизмами ишемии изучались: медикаментозное лечение; хирургическая миотомия и/или АКШ [49]; стентирование ТС [27,50-51].

У больных с клиникой подобной стенокардии и ММ использовали препараты с отрицательным инотропным и/или хронотропным эффектом, т.е. β-адреноблокаторы [52] и недигидропиридиновые антагонисты кальция [53]. Интракоронарное введение короткодействующих β-адреноблокаторов ослабляло сдавливание сосуда и уменьшало скорость раннего диастолического потока [52]. Отношение систолического потока к диастолическому приходило в норму и ангинальные симптомы улучшались. Нагрузка объемом также может уменьшать сдавливание ТС, тогда как введение нитроглицерина способствует его усилению и приводит к ишемии [54].

У лиц, рефрактерных к медикаментозному воздействию, хирургическая миотомия ликвидировала клинические симптомы и ассоциировалась с обратным развитием локальной ишемии миокарда, а также увеличивала коронарный кровоток [55,56]. Имеются сообщения об успешном проведении малоинвазив-

ной миотомии [57], хотя возможно развитие таких осложнений как аневризмы в месте рассечения миокарда [58], случайное проникновение в полость ПЖ [49], когда ММ имел глубокий субэндокардиальный ход. Поэтому хирургическое лечение следует назначать только больным с тяжелой стенокардией и клинически выраженной ишемией.

Таким образом, риск, сопряженный с хирургической операцией, должен быть тщательно взвешен и соотнесен с обычно благоприятным длительным прогнозом даже у больных со значительным систолическим сдавливанием.

В 1995г были доложены результаты проведенного интервенционным доступом коронарного стентирования выраженного ММ с сопутствующими клиническими проявлениями, рефрактерными к медикаментозной терапии [50]. Нормализация патологического профиля коронарного кровотока, увеличение сниженного коронарного резерва и уменьшение клинических проявлений сделало стентирование многообещающим методом лечения больных с ММ [27]. При анализе 11 больных с ММ, проявляющимися признаками ишемии миокарда без сопутствующей сердечной патологии, наблюдались хорошие ангиографические результаты с уменьшением приступов стенокардии спустя 6 месяцев после стентирования и через 2 года контрольного наблюдения [51]. Однако на 7 неделе 46% больных требовалась реваскуляризация из-за рестеноза сосуда в области стента. 25 больным было проведено стентирование в связи с наличием ММ [59]. В 50% этих случаев развился рес-

теноз или большие осложнения, связанные непосредственно с вмешательством, включая перфорацию артерии [60,61]. Таким образом, несмотря на благоприятный длительный прогноз, только немногим больным, рефрактерным к медикаментозной терапии может быть рекомендовано интракоронарное стентирование; широко рекомендовать этот метод лечения всем симптоматическим больным невозможно из-за очень высокой частоты рестенозов.

Заключение

В целом, несмотря на благоприятный прогноз, ММ могут стать причиной тяжелых осложнений со стороны сердца у молодых людей, включая ИМ. В связи с этим ММ должны входить в дифференциально-диагностический поиск у больных с низким риском коронарного атеросклероза, имеющих ангинозные боли или установленную ишемию. Однако большая вариабельность морфологических, функциональных и клинических данных не позволяют выработать четкие рекомендации по диагностике и терапии, основываясь только на текущих сообщениях, из-за малого количества больных. По мнению некоторых авторов, появилась необходимость проведения больших, многоцентровых, клинических исследований с целью идентификации критериев, которые установят взаимосвязь клинических признаков или симптомов с наличием ММ, что позволит перейти от существующих эмпирических подходов к более высокому уровню клинической оценки этой коронарной аномалии [59,62].

Литература

1. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, fifth edition/[edited by] Eugene Braunwald. Philadelphia, United States of America: W.B. Saunders Company 1997;1184-288.
2. Geringer E. The mural coronary. Am Heart J 1951; 41: 359-68.
3. Noble J, Bourassa MG, Pettitclerc R, et al. Myocardial bridging and milking effect of the left anterior descending coronary artery: normal variant or obstruction? Am J Cardiol 1976; 37: 993-9.
4. Angelini P, Tivellato M, Donis J, et al. Myocardial bridges: a review. Prog Cardiovasc Dis 1983; 26: 75-88.
5. Edwards JC, Burnsides C, Swarm RL, et al. Arteriosclerosis in the intramural and extramural portions of coronary arteries in the human heart. Circulation 1956; 13: 235-41.
6. Ferreira AG Jr, Trotter SE, Konig B, et al. Myocardial bridges: morphological and functional aspects. Br Heart J 1991; 66: 364-7.
7. Polacek P, Kralovec H. Relation of myocardial bridges and loops on the coronary arteries to coronary occlusions. Am Heart J 1961; 61: 44-52.
8. Risse M, Weiler G. Die koronare Muskelbrücke und ihre Beziehung zu lokaler Koronarsklerose, regionaler Myocardischämie und Koronarspasmus. Eine morphometrische Studie. Z Kardiol 1985; 74: 700-5.
9. Wymore P, Yedlicka JW, Garsia-Medina V, et al. The incidence of myocardial bridges in heart transplants. Cardiovasc Intervent Radiol 1989; 12: 202-6.
10. Achrafi H. Hypertrophic cardiomyopathy and myocardial bridging. Int J Cardiol 1992; 37: 111-2.
11. Diefenbach C, Erbel R, Treese N. et al. Häufigkeit von Myocardbrücken nach adrenerger Stimulation und Nachlastsenkung bei Patienten mit Angina Pectoris, aber unauffälligen Koronararterien. Z Kardiol 1994; 83: 809-15.
12. Iversen S, Hake U, Meyer E, et al. Surgical treatment of myocardial bridging causing coronary artery obstruction. Scand J Thor Cardiovasc Surg 1992; 26: 107-11.
13. Polacek P, Zechmeister A. The occurrence and significance of myocardial bridges and loops on coronary arteries. In: V. Krutna, ed. Monograph 36, Opuscula Cardiologica. Acta Facultatis Medicae Universitatis Brunenses. University J.E. Purkinje, Brno 1968; 1-99.
14. van Nie CL, Vincent JG. Myocardial bridges in animals. Anat Histol Embryol 1989; 18: 45-51.
15. Hort W. Anatomie und Pathologie der Koronararterien. B. Muskelbrücken der Koronararterien. In: W. Hort, Hrsg. Pathologie des Endokards, der Koronararterien und des Myokards. Berlin, Germany: Springer-Verlag, Heidelberg 2000; 220-31.
16. Giampalmo A, Bronzini E, Bandini T. Sulla minor compromissione aterosclerotica delle arterie coronarie quando siano (per variante anatomica) in situazione intramiocardica. Giornale Ital Arterioscl 1964; 2: 1-14.
17. Yetman AT, McCrindle BW, McDonald C, et al. Myocardial bridging in children with hypertrophic cardiomyopathy – a risk factor for sudden cardiac death. N Engl J Med 1998; 339: 1201-9.
18. Yetman AT, Hamilton RM, Benson LN, et al. Long-term outcome and prognosis determinants in children with hypertrophic cardiomyopathy. JACC 1998; 32: 1943-50.
19. Mohiddin SA, Begley D, Shin J, et al. Myocardial bridging does not predict sudden death in children with hypertrophic cardiomyopathy but is associated with more severe cardiac disease. JACC 2000; 36: 2270-8.

20. Penther P, Blanc JJ, Boschat J, et al. L'artere interventriculaire anterieure intramurale: etude anatomique. Arch Mal Coeur 1977; 70: 1075-9.
21. Desseigne P, Tabib A, Loire R. Pont myocardique sur l'interventriculaire anterieure et mort subite. A propos de 19 cas autopsies. Arch Mal Coeur 1991; 84: 511-6.
22. Бабунашвили А.М., Рабкин И.Х., Иванов В.А. Коронарная ангиопластика. Москва, Изд-во АСВ 1996; 260-2.
23. Ishii T, Asuwa N, Masuda S, et al. The effects of a myocardial bridge on coronary atherosclerosis and ischemia. J Pathol 1998; 185: 4-9.
24. Ishikawa Y, Ishii T, Asuwa N, et al. Absence of atherosclerosis evolution in the coronary arterial segment covered by myocardial tissue in cholesterol-fed rabbits. Virchows Arch 1997; 430: 163-71.
25. Masuda T, Ishikawa Y, Akasaka Y, et al. The effect of myocardial bridging of the coronary artery on vasoactive agents and atherosclerosis localization. J Pathol 2001; 193: 408-14.
26. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. JAMA 1999; 282: 2035-42.
27. Klues HG, Schwarz ER, vom Dahl J, et al. Disturbed intracoronary hemodynamics in myocardial bridging. Early normalization by intracoronary stent placement. Circulation 1997; 96: 2905-13.
28. Agirbasli M, Martin GS, Stout JB, et al. Myocardial bridge as a cause for thrombus formation and myocardial infarction in a young athlete. Clin Cardiol 1997; 20: 1032-6.
29. Mays AE, McHale PA, Greenfield JC. Transmural myocardial blood flow in a canine model of myocardial bridging. Circ Res 1981; 49: 726-32.
30. Ge J, Jeremias A, Rupp A, et al. New sign characteristic of myocardial bridging demonstrated by intracoronary ultrasound and Doppler. Eur Heart J 1999; 20: 1707-16.
31. Rouleau JR, Roy L, Dumesnil JG, et al. Coronary vasodilator reserve impairment distal to systolic artery compression in dogs. Cardiovasc Res 1982; 17: 96-105.
32. Erbel R, Rupprecht HJ, Ge J, et al. Coronary artery shape and flow changes induced by myocardial bridging. Assessment by intravascular ultrasound. Echocardiography 1993; 10: 71-7.
33. Ge J, Erbel R, Rupprecht HJ, et al. Comparison of intravascular ultrasound and angiography in the assessment of myocardial bridging. Circulation 1994; 89: 1725-32.
34. Ge J, Erbel R, Gorge G, et al. High wall shear stress proximal to myocardial bridging and atherosclerosis: intracoronary ultrasound and pressure measurements. Br Heart J 1995; 73: 462-5.
35. Morales AR, Romanelli R, Tate LG, et al. Intramural LAD: significance of depth of the muscular tunnel. Hum Pathol 1993; 24: 693-701.
36. Eggebrecht H, von Birgelen C, Ge J, et al. Postextrasystolic potentiation of vessel compression in myocardial bridging: detection by intravascular ultrasound. J Clin Ultrasound 2002; 30: 312-6.
37. Schwarz ER, Klues HG, vom Dahl J, et al. Functional characteristics of myocardial bridging – a combined angiographic and intracoronary Doppler flow study. Eur Heart J 1997; 18: 434-42.
38. Flynn MS, Kern MJ, Aguirre FV, et al. Intramyocardial muscle bridging of the coronary artery – an examination of a diastolic “spike and dome” pattern of coronary flow velocity. Cathet Cardiovasc Diagn 1994; 32: 36-9.
39. Hongo Y, Tada H, Ito K, et al. Augmentation of vessel squeezing and coronary myocardial bridge by nitroglycerin: study by quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. Am Heart J 1999; 138: 345-50.
40. Vives AMA, Dolz MLA, Bonet AL, et al. Myocardial bridging as a cause of acute ischemia: description of a case and review of the literature. Rev Esp Cardiol 1999; 52: 441-4.
41. Tauth J, Sullebarger JT. Myocardial infarction associated with myocardial bridging: case history and review of the literature. Cath Cardiovasc Diagn 1997; 40: 364-7.
42. Yano K, Yoshino H, Taniuchi M, et al. Myocardial bridging of the LAD in the acute inferior wall myocardial infarction. Clin Cardiol 2001; 24: 202-8.
43. Voss H, Kupper W, Hanrath P, et al. Klinik, Laktatmetabolismus, Koronarvenenfluss und biphasisches 201-Thallium-Myokardscintigramm bei Myokardbrücken des Ramus Descendens Anterior: Verlaufsvariante oder Obstruktion? Z Kardiol 1980; 69: 347-52.
44. Mouratidis B, Lomas FE, McGill D. Thallium-201 myocardial SPECT in myocardial bridging. J Nucl Med 1995; 36: 1031-3.
45. Kramer JR, Kitazume H, Proudfit WL, et al. Clinical significance of isolated coronary bridges: benign and frequent condition involving the left anterior descending artery. Am Heart J 1982; 103: 283-8.
46. Juilliere Y, Berder V, Suty-Selton C, et al. Isolated myocardial bridges with angiographic milking of left anterior descending coronary artery: a long-term follow-up study. Am Heart J 1995; 129: 663-5.
47. Harikrishnan S, Sunder KR, Tharakan J, et al. Clinical and angiographic profile and follow-up of myocardial bridges: study of 21 cases. Indian Heart J 1999; 51: 503-7.
48. Lozano I, Baz JA, Lopez Palop R, et al. Long-term prognosis of patients with myocardial bridge and angiographic milking of the left anterior descending coronary artery. Rev Esp Cardiol 2002; 55: 359-64.
49. Iversen S, Hake U, Meyer E, et al. Surgical treatment of myocardial bridging causing coronary artery obstruction. Scand J Thor Cardiovasc Surg 1992; 26: 107-11.
50. Stables RH, Knight CJ, McNeill JG, et al. Coronary stenting in the management of myocardial ischemia caused by muscle bridging. Br Heart J 1995; 74: 90-2.
51. Haager PK, Schwarz ER, vom Dahl J, et al. Long-term angiographic and clinical follow up in patients with stent implantation for symptomatic myocardial bridging. Heart 2000; 84: 403-8.
52. Schwarz ER, Klues HG, vom Dahl J, et al. Functional, angiographic and intracoronary Doppler flow characteristics in symptomatic patients with myocardial bridging: effect of short-term intravenous beta-blocker medication. JACC 1996; 27: 1637-45.
53. Kracoff OH, Ovsyshcher I, Gueron M. Malign course of a benign anomaly: myocardial bridging. Chest 1987; 92: 1113-5.
54. Ishimori T, Raizer AE, Chahine RA, et al. Myocardial bridges in man: clinical correlation and angiographic accentuation with nitroglycerin. Cath Cardiovasc Diagn 1977; 3: 59-65.
55. Katznelson Y, Petchenko P, Knobel B, et al. Myocardial bridging: surgical technique and operative results. Mil Med 1996; 161: 248-50.
56. Hillman ND, Mavroudis C, Backer CL, et al. Supraarterial decompression myotomy for myocardial bridging in a child. Ann Thorac Surg 1999; 68: 244-6.
57. Pratt JW, Michler RE, Pala J, et al. Minimally-invasive coronary artery bypass grafting for myocardial muscle bridging. Heart Surgery Forum 1999; 2: 250-3.
58. Zwaan CD, Wellens HJJ. Left ventricular aneurysm subsequent to cleavage of myocardial bridging of coronary artery. JACC 1984; 3: 1345-8.
59. Mohlenkamp S, Hort W, Ge J, et al. Update on myocardial bridging. Circulation 2002; 106: 2616-22.
60. Hering D, Horstkotte D, Schwimmbeck P, et al. Acute myocardial infarction caused by a muscle bridge of the anterior interventricular ramus: complicated course with vascular perforation after stent implantation. Z Kardiol 1997; 86: 630-8.
61. Berry JF, von Mering GO, Schmalfuss C, et al. Systolic compression of the left anterior descending coronary artery: a case series, review of the literature, and therapeutic options including stenting. Cath Cardiovasc Intervent 2002; 56: 58-63.
62. Angelini P, Velasco JA, Flamm S. Coronary anomalies. Incidence, pathophysiology, and clinical relevance. Circulation 2002; 105: 2449-54.

Поступила 02/11-2006
Принята к печати 13/12-2006

Опыт применения аэрозоля нитроглицерина на догоспитальном этапе

Н. М. Невзоров, Т. Г. Разова, Ю. Н. Маркевич

МУЗ «Станция скорой медицинской помощи». Вологда, Россия

Nitroglycerin aerosol treatment at pre-hospital level

N.M. Nevzorov, T.G. Razova, Yu.N. Markevich

Ambulance Medical Center. Vologda, Russia

Препаратом выбора для купирования острых проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) по-прежнему остается нитроглицерин (НГ), который используется в медицине более 125 лет.

Нитраты представляют собой уникальную группу лекарственных средств, лечебный эффект которых связан с образованием естественного для организма биологически активного вещества; с одной стороны они уменьшают потребность миокарда в кислороде, с другой увеличивают его доставку и снижают риск внутрисосудистого тромбообразования [3]. Нитраты ограничивают раннее постинфарктное ремоделирование левого желудочка [5].

Основной принцип лечения нитратами – дифференцированное назначение в зависимости от тяжести ИБС и особенностей развития и течения стенокардии. Терапию следует проводить в зависимости от конкретных обстоятельств с более или менее длительными перерывами или изменениями доз [4].

Достижением последнего времени является создание нитратов короткого действия в виде аэрозолей, содержащих либо НГ, либо изосорбид динитрат [2]. Они обладают большей эффективностью и быстрым наступлением эффекта при купировании ангинозных приступов.

Назначенный в форме аэрозоля НГ быстро попадает в системный кровоток. Пик концентрации наступает через 2–3 минуты (мин.), снижаясь к 7 мин. на 50 %. Спустя 15–20 мин. НГ в крови практически не определяется. По многочисленным данным усредненный эффект развивается через 1–2 мин. и продолжается в среднем 10–15 мин. [1].

Таким образом, лекарственная форма НГ в виде аэрозоля позволяет ускорить начало его действия и сократить время прекращения ангинозного приступа на догоспитальном этапе.

Цель настоящего исследования – оценка эффективности применения лекарственной формы НГ в виде аэрозоля (Нитроминт®, ЭГИС ОАО, Венгрия) на догоспитальном этапе в условиях скорой медицинской помощи для лечения острых проявлений ИБС.

Результаты действия препарата оценивали врачи линейных бригад и бригад интенсивной терапии, пользуясь специальными анкетами. Эффективность лекарственного средства оценивали косвенным методом, т. к. на догоспитальном этапе нет возможности выполнить нагрузочные пробы.

При статистической обработке результатов применяли стандартные методы вариационной статистики.

Оценивали общее клиническое состояние пациентов, болевой синдром, уровень артериального давления (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) исходно, через 3 и 15 мин. после сублингвального применения (до 4 доз) Нитроминта®, регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ); отслеживали нежелательные эффекты, а также субъективные оценки Нитроминта® пациентом, особенно, если больной ранее применял другой аэрозоль.

Если ангинозный приступ не купировался, допускалось применение ненаркотических и наркотических анальгетиков на основании «Рекомендаций по оказанию скорой медицинской помощи в Российской Федерации».

В исследование были включены 136 больных ИБС: стенокардией напряжения I–IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, острым инфарктам миокарда (ОИМ), с острой левожелудочковой недостаточностью и отеком легких; из них: мужчин – 61

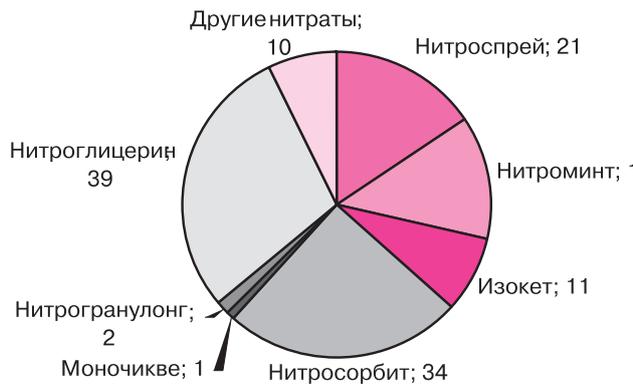


Рис. 1 Использование нитратов у обследованных больных.

(44,9 %), женщин – 75 (55,1 %). Средний возраст больных – 65,5 лет (40–85 лет).

Большинство больных (79,8 %) составили лица > 50 лет, женщины были старше мужчин на ~ 5 лет.

По данным анамнеза стенокардия напряжения I-IV ФК была у 10 больных, артериальная гипертензия (АГ) у 1 (0,7 %), стенокардия напряжения с сопутствующими заболеваниями: АГ – у 66 (48,5 %) пациентов, АГ и перенесенный ИМ – у 36 (26,5 %), без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе – у 7 (5,2 %).

В амбулаторных условиях таблетированные нитраты получали 87 больных: регулярно – 49 (36,0 %), нерегулярно – 38 (27,9 %). Аэрозольными формами нитратов (Нитроспрей, Нитроминт®, Изокет®) пользовались 60 (42,8 %) пациентов, из них: регулярно – 46 (33,8 %), нерегулярно – 14 (9,0 %) (рисунок 1).

Среди нежелательных эффектов в плане переносимости нитратов до начала лечения имели место: головная боль, головокружение, сухость во рту, тошнота, рвота, сердцебиение, снижение артериального давления (АД), у 82 (60,3 %) больных.

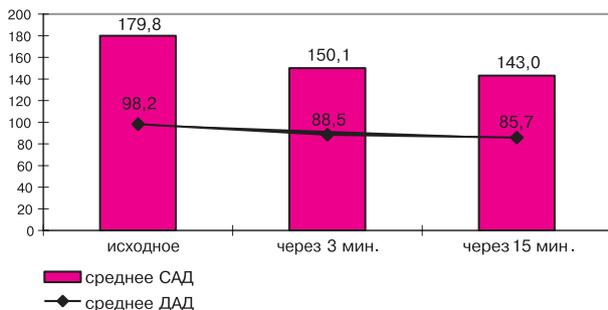


Рис. 3 Динамика АД на фоне приема Нитроминта®.

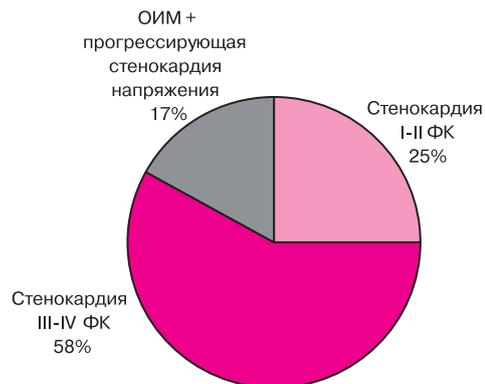


Рис. 2 Диагнозы обследованных пациентов.

На основании жалоб больных, клинической картины, дополнительных методов исследования, были диагностированы: стенокардия I-II ФК, стенокардия III-IV ФК, ОИМ + прогрессирующая стенокардия напряжения (таблица 1).

После приема Нитроминта® зафиксировано снижение САД на 5 мм рт.ст. – у 2 (1,5 %) пациентов; на 10 мм рт.ст. – у 21 (15,4 %); на 15 мм рт.ст. – у 3 (2,2 %); на 20 мм рт.ст. – у 32 (23,5 %); на 25 мм рт.ст. – у 3 (2,2 %); > 30 мм рт.ст. – у 62 (54,4 %). АД не снизилось у 13 (9,6 %) больных. Диастолическое АД (ДАД) понизилось на 5 мм рт.ст. у 6 (4,4 %) пациентов; на 10 мм рт.ст. – у 37 (27,2 %); на 15 мм рт.ст. – у 6 (4,4 %); на 20 мм рт.ст. – у 30 (22,1 %); > 30 мм рт.ст. – у 23 (16,9 %). АД не изменилось у 34 (25,0 %) больных. Снижение САД и ДАД не сопровождалось ухудшением клинической картины и общего состояния больных.

В результате лечения САД снизилось со 179,8 до 143,0 мм рт.ст.; уровень снижения по средним показателям через 15 мин. составил 36,8 мм рт.ст. (24,5 %). Средние показатели САД у женщин были более высокие (рисунок 3). ДАД снизилось с 98,2 до 85,7 мм рт.ст.; уровень снижения через 15 мин.

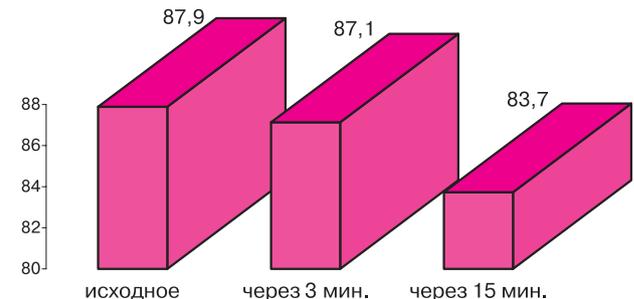


Рис. 4 Динамика ЧСС на фоне приема Нитроминта®.

Таблица 1

Распределение больных согласно диагнозам

	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Всего, n (%)
Стенокардия (I-II ФК)	13 (21,3 %)	21 (28,0 %)	34 (25,0 %)
Стенокардия (III-IV ФК)	33 (54,1 %)	46 (61,3 %)	79 (58,1 %)
ОИМ + прогрессирующая стенокардия напряжения	15 (24,6 %)	8 (10,7 %)	23 (16,9 %)
В т.ч. острая левожелудочковая недостаточность, отек легких	2 (3,3 %)	2 (2,7 %)	4 (2,9 %)

составил 12,5 мм рт.ст.(12,7 %). Средние показатели ДАД у мужчин и женщин были 84,1 и 87,1 мм рт.ст. соответственно.

Избыточное снижение АД на фоне терапии Нитроминтом® наблюдалось в группе больных, имеющих в анамнезе подобную реакцию на нитраты, а также, после приема двух и более доз при первом применении, при повышенном САД (> 200 мм рт.ст.) и ДАД (> 110 мм рт.ст.). Связь с ОИМ отсутствовала.

ЧСС под влиянием Нитроминта® имела незначительно выраженную тенденцию к снижению (рисунок 4).

Использование одной дозы Нитроминта® у 29 пациентов способствовало прекращению болевого приступа, дополнительное введение второй дозы купировало болевой синдром у 70 пациентов, трех доз – у 15, а четырех доз – у 2 больных. В основном применяли две дозы (51,5 %). В сумме после применения препарата произошло купирование болевого приступа у 116 больных (50 мужчин, 66 женщин), что составляет 85,3 %.

У 20 больных (мужчин – 11, женщин – 9) болевой синдром в результате применения Нитроминта® не купировался. Это были больные ОИМ, прогрессирующей стенокардией напряжения и с сопутствующей патологией (перенесенный ИМ, АГ).

При лечении больных в дополнение к Нитроминту® использовали анальгетики, в т.ч. наркотические препараты: анальгин – у 53 (38,9 %) больных, трамал – у 2 (1,5 %), анальгин + трамал – у 14 (10,3 %), анальгин + дроперидол – у 1 (0,7 %), наркотические препараты – у 11 пациентов.

Анализируя результаты исследования, следует отметить, что на догоспитальном этапе Нитроминт® назначали больным с тяжелым течением ИБС: стенокардия напряжения III-IV ФК –



Примечание: 1 доза – 400 мкг, 2 дозы – 800 мкг, 3 дозы – 1200 мкг, 4 дозы – 1600 мкг.

Рис. 5 Динамика купирования болевого синдрома.

58,1 % и ОИМ – 16,9 %, в т.ч. у больных с острой левожелудочковой недостаточностью и отеком легких – 2,9 %. Из 23 случаев ОИМ, наркотические препараты были использованы у 8 больных (5,9 %). Лекарственная форма НГ в виде аэрозоля позволяет ускорить начало действия, сократить время прекращения ангинозного приступа и обеспечить непродолжительный, но достаточно выраженный и надежный антиангинальный эффект.

Нитроминт® хорошо переносился больными, зарегистрированные побочные явления были типичными для нитратов: головная боль у 14 (10,3 %) больных, головокружение – у 9 (6,6 %); артериальная гипотония – у 20 (14,7 %) больных.

Таким образом, Нитроминт® является высокоэффективным препаратом для купирования приступов стенокардии у больных ИБС на догоспитальном этапе. Нитроминт® можно применять у больных с тяжелым течением ИБС: стенокардия напряжения III-IV ФК и ОИМ на догоспитальном этапе. Выбор дозы зависит от тяжести заболевания и сопряжен с количеством побочных эффектов.

Литература

1. М. А. Гуревич. Хроническая ишемическая (коронарная) болезнь сердца. Руководство для врачей. Москва 2003.
2. С. Ю. Марцевич, Ю. Э. Семенова, Н. П. Кутишенко и др. Сравнительное изучение нового аэрозоля нитроглицерина (Нитроспрей) и обычных капсул нитроглицерина для приема под язык у больных стабильной стенокардией напряжения. Атмосфера 2003; 1.
3. Н. Б. Перепеч, И. Е. Михайлова Нитраты в лечении больных стабильной стенокардией. Сердце 2005; 4(1).
4. А. Л. Сыркин Лечение стабильной стенокардии. Cons med 2000; 2(11).
5. Ю. И. Бузиашвили, И. В. Ключников, А. М. Мелконян и др. Ишемическое ремоделирование левого желудочка (определение, патогенез, диагностика, медикаментозная и хирургическая коррекция). Кардиология 2002; 42(10).

Поступила 15/06–2007

Зиновий Моисеевич Волынский (к 110-летию со дня рождения)

А.П. Голиков

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского. Москва, Россия

Zinovy Moiseevich Volynsky (110th anniversary)

A.P. Golikov



2 июня 2007г исполнилось бы 110 лет со дня рождения одного из крупных отечественных ученых-клиницистов, терапевта-кардиолога, профессора, генерал-майора медицинской службы, начальника кафедры госпитальной и военно-морской терапии Военно-морской медицинской академии (ВММА) Зиновия Моисеевича Волынского.

Еще во время учебы в гимназии З.М.Волынский проявил интерес к медицине и самостоятельно определил свой дальнейший профессиональный путь – быть врачом. С отличием окончил гимназию, медицинский институт. После получения диплома врача Зиновий Моисеевич начал врачебную деятельность в г. Ленинграде.

В конце двадцатых годов XX столетия он успешно сдал вступительный экзамен для прохождения терапевтического курса постдипломного обучения на базе известной Обуховской больницы, где руководителем группы терапевтов был известный проф. М.А.Горшков. Будучи ординатором терапевтической клиники, З.М.Волынский приобрел разносторонний врачебный опыт, считался тонким диагностом, и по рекомендации проф. М.А.Горшкова через 2 года ординатуры был назначен заведующим терапевтическим отделением; с 1932г по совместительству исполнял обязанности ассистента кафедры терапии, возглавляемой проф. М.А.Горшковым.

В 1938г на базе Обуховской больницы был открыт III Ленинградский медицинский институт. По рекомендации проф. М.А.Горшкова, временно исполняющего обязанности заведующего кафедрой факультетской терапии, Зиновий Моисеевич Волы-

нский был назначен ассистентом этой кафедры. С момента назначения наряду с лечебной и преподавательской деятельностью он начал научные исследования по изучению функционального состояния желудочно-кишечного тракта у больных инфекционными заболеваниями.

В 1939г заведующим кафедрой III Ленинградского медицинского института был избран известный ученик Г.Ф.Ланга проф. А.Л.Мясников, который, формируя лечебно-преподавательский состав, посчитал возможным оставить на кафедре ассистента З.М.Волынского, зарекомендовавшего себя опытным преподавателем, клиницистом и организатором лечебной и преподавательской работы.

Вскоре проф. А.Л.Мясников назначил Зиновия Моисеевича своим заместителем, называя его своей правой рукой. В июле 1940г на базе лечебно-научного центра, возглавляемого известным хирургом проф. И.И.Грековым была открыта первая в мире ВММА для подготовки военно-морских врачей для службы на кораблях и в госпиталях Военно-Морского Флота (ВМФ). Была создана правительственная комиссия для отбора лучших профессорско-преподавательских кадров для укомплектования ВММА. Комиссия назначила проф. А.Л.Мясникова начальником кафедры факультетской терапии. По рекомендации проф. А.Л.Мясникова Волынского З.М. утвердили в должности преподавателя кафедры.

В течение 10 лет Зиновий Моисеевич работал на кафедре факультетской терапии ВММА под руководством академика АМН СССР А.Л.Мясникова; он прошел путь от преподавателя до профессора и сформировался как крупный клиницист, целеустремленный ученый, превосходный педагог и отличный организатор терапевтической службы. З.М.Волынский был незаменимым помощником А.Л.Мясникова в организации и совершенствовании лечебной и научной работы кафедры. Здесь он по материалам Обуховской больницы закончил руко-

пись монографии, и в конце 1940г она была опубликована под названием «Состояние желудочно-кишечного тракта у больных инфекционными заболеваниями». Это была первая монография по такой тематике в СССР. В повседневной работе Зиновий Моисеевич основное внимание уделял клинике и лечению язвенной болезни желудка, сифилитическим поражениям желудочно-кишечного тракта, вопросам гельминтологии. В период Великой Отечественной Войны доцент Волынский З.М. изучал клинические проявления алиментарной дистрофии, гипо- и авитаминозов.

Большая серия его клинических и экспериментальных работ посвящена клинике и лечению эпителиального гепатита. Разработанный З.М.Волыньским метод лечения гепатита большими дозами витамина «С», нашел широкое применение в клинической практике. Результатом серьезных научных исследований Зиновия Моисеевича была успешно защищенная докторская диссертация; после этого вскоре ему было присвоено звание профессора.

Большая широта и разносторонность научных интересов Зиновия Моисеевича проявились в послевоенные годы. Он изучал поражение миокарда при ревматизме и экспериментальном миокардите, нарушения коронарного кровообращения при затяжном септическом эндокардите; глубоко проанализировал течение констриктивного перикардита, обратив особое внимание на выработку показаний к оперативному лечению последнего. Проф. Волынский одним из первых в стране подробно описал клиническую картину аневризмы сердца — тяжело осложненная инфаркта миокарда.

В дальнейшем проблемы кардиологии стали основным направлением в научной деятельности З.М.Волынского.

В конце Великой отечественной войны и в послевоенный период З.М.Волынский мобилизовал свой коллектив на разработку наиболее актуальных вопросов кардиологии: гипертонической болезни (ГБ) и атеросклероза. Проф. Волынский, проводя научные исследования, опирался на тесные связи с руководителями ведущих кардиологических учреждений страны, А.Л. Мясниковым, П.Е. Лукомским, Е.И. Чазовым, М.А. Ясиновским, А.Г. Михневым, З.И. Янушкевичусом и др.

В 1955г Зиновий Моисеевич Волынский возглавил кафедру госпитальной и военно-морской терапии ВММА. Основной научной проблемой руководимого им коллектива научных сотрудников кафедры продолжали оставаться ГБ и атеросклероз.

На основе результатов изучения ранних проявлений ГБ и ее распространения среди разных возрастных и профессиональных групп населения были разработаны и рекомендованы для практического внедрения возрастные нормативы артериального давления (АД). С помощью математиков при массовом исследовании АД были разработаны формулы

«идеального» систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), что нередко использовали практические врачи при обследовании больных ГБ: для САД — $102 + (0,6 \cdot \text{возраст})$; для ДАД — $63 + (0,4 \cdot \text{возраст})$.

По инициативе и при активном участии проф. З.М.Волынского был открыт кардиологический диспансер для наблюдения и амбулаторного лечения больных ГБ.

Им написана и опубликована монография «Гипертоническая болезнь у молодых людей». Она стала настольной книгой для практических врачей, т.к. в ней нашли отражение вопросы патогенеза, клиники, лечения и профилактики ГБ.

Атеросклероз — одна из главных научных проблем, изучавшихся проф. З.М.Волыньским и научными сотрудниками его кафедры. У истоков экспериментальной модели атеросклероза стояли русские ученые — С.С. Халатов и Н.Н. Аничков 1912г. Особо важная роль принадлежала академику Н.Н. Аничкову, который со своими сотрудниками на протяжении 50 лет целеустремленно проводил исследования, явившиеся основополагающими в науке об атеросклерозе и дающие направления дальнейшим поискам.

Зиновий Моисеевич неоднократно встречался с ближайшими сотрудниками Н.Н.Аничкова. По его просьбе на экспериментальной базе при кафедре госпитальной и военно-морской терапии по методу Н.Н.Аничкова были проведены совместные исследования на кроликах с кормлением их холестерином в течение 4 месяцев. Результаты этих исследований совпали с данными, полученными Н.Н.Аничковым.

Исследования Н.Н.Аничкова и его сотрудников убедили проф. З.М.Волынского, что атеросклероз является самостоятельным и сложным заболеванием. В дополнение под руководством проф. Волынского был выполнен анализ данных 1632 больных атеросклерозом. При динамическом наблюдении отмечено значение алиментарного фактора в развитии и течении атеросклероза и его осложнений. Клинические наблюдения были подтверждены секционными исследованиями патологоанатомов. Стоял вопрос о разработке методов профилактики и лечения атеросклероза. Для этого необходимо было иметь соответствующую аппаратуру и меченный 4-С-14 холестерин. Проф. З.М.Волынский поручил решить эту непростую проблему своему ближайшему сотруднику, доценту Голикову А.П. Задание было сложным, т.к. отсутствовала необходимая аппаратура и 4-С-14 холестерин. Для изготовления аппаратуры специалистам потребовалось 2 года. Меченный 4-С14 холестерин изготовил ГИПХ. При апробации изготовленных аппаратуры и меченого холестерина изучались метаболические нарушения холестерина-содержащих липопротеидных комплексов, что весьма важно для последующего подбора лечебно-профилактических препаратов при атеросклерозе.

Исходя из данных, полученных академиком П.Е.Лукомским о положительных результатах применения пиридоксина и ненасыщенных жирных кислот на клинические проявления атеросклероза, Голиков А.П. в исследованиях с использованием новой аппаратуры и 4-С14 холестерина продемонстрировал влияние пиридоксина и ненасыщенных жирных кислот на холестериновыделительную функцию печени, что весьма перспективно для клинического применения.

Несмотря на основное кардиологическое направление в научной деятельности проф. З.М.Волынского и его учеников, по-прежнему, видное место занимали вопросы патологии желудочно-кишечного тракта и печени. Среди работ этого направления следует отметить исследования рефлекторных висцерокоронарных связей, клиническое применение гастрофотографии и разнообразных способов беззондового определения желудочной секреции.

Проф. Волынский уделял внимание изучению производственных факторов и их влиянию на состояния нервной и сердечно-сосудистой систем. В частности были обследованы рабочие ликеро-водочного завода, систематически употреблявшие алкоголь. Полученные результаты остаются весьма актуальными и в настоящее время.

З.М. Волынский был прекрасным организатором, волевым, энергичным человеком. Будучи Главным терапевтом ВМФ СССР много внимания уделял изучению военно-профессиональной патологии. При аварийной ситуации, возникшей на атомной подводной лодке, он одним из первых профессоров ВММА возглавил бригаду по лечению моряков, получивших радиоактивное облучение, участвовал в организации центра по лечению таких больных. З.М.Волынский ежегодно бывал на флотах, принимал активное участие в организации и проведении ежегодных научно-практических конференций.

Проф. З.М.Волынский был инициатором проведения научных конференций, съездов в г. Ленинграде с участием ведущих ученых из всех Республик СССР; сам неоднократно участвовал с программными докладами.

После образования Всесоюзного общества кардиологов и избрания Председателем Академика МА СССР П.Е.Лукомского, работы у Зиновия Моисеевича Волынского прибавилось как по организационным, так и научным вопросам. Он активно участвовал в работе Президиума, редколлегии журнала «Кардиология», в международных конгрессах по терапии и кардиологии.

Научно-творческая деятельность Зиновия Моисеевича отражена в 5 монографиях и в 700 статьях. Под его руководством защищено более 50 докторских и кандидатских диссертаций. Не утратили своего значения монография по неотложным состояниям в клинике внутренних болезней и монография «Болезни сердца и сосудов» 1967г.

Следует особо отметить лекторское мастерство проф. Волынского. Он еженедельно «по субботам» проводил клинические разборы при переполненной аудитории. Они служили хорошей школой не только для молодых врачей, но и для сотрудников кафедры. Зиновий Моисеевич был инициатором организации городского двухгодичного Университета для повышения квалификации врачей.

Проф. Волынский З.М. являлся членом Президиума всесоюзного научного общества терапевтов; председателем правления Ленинградского научного общества кардиологов; членом Президиума Ленинградского терапевтического общества им. С.П.Боткина; членом правления Всесоюзного и Всероссийского обществ терапевтов; членом редколлегии журнала «Кардиология»; членом проблемной комиссии по сердечно-сосудистым заболеваниям при Министерстве здравоохранения СССР; членом редакционного совета издательства «Медицина».

Зиновий Моисеевич внес большой вклад в развитие отечественной терапии и кардиологии. Его многочисленные ученики успешно работают в различных областях медицины и с благодарностью вспоминают школу высокого научного мастерства Зиновия Моисеевича Волынского, заложившего в каждом из них основы медицинской науки и практики.

Поступила 25/07-2007

Результаты исследования ADVANCE у больных сахарным диабетом 2 типа (данные представлены на горячей линии встречи Европейского общества кардиологов)

Нолипрел и Нолипрел форте сохраняют жизни при сахарном диабете 2 типа Вена, Австрия, ESC, 2 сентября 2007г.

Регулярное и постоянное назначение Нолипрела или Нолипрела форте – фиксированной комбинации периндоприла и индапамида повышает выживаемость и снижает вероятность возникновения сердечно-сосудистых и почечных осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа в соответствии с результатами ветви по снижению артериального давления 5-летнего исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation). Результаты исследования были представлены на Конгрессе ESC (European Society of Cardiology – Европейского общества кардиологов) и опубликованы в режиме онлайн в The Lancet.

ADVANCE – первое и самое крупное исследование у больных сахарным диабетом 2 типа, в котором использовалась фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов. В многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование были включены 11140 пациентов с сахарным диабетом 2 типа в 20 странах мира. Пациенты, принимавшие участие в исследовании, имели как нормальное артериальное давление, так и артериальную гипертензию. Все больные уже получали необходимую при сахарном диабете терапию, включая препараты, снижающие артериальное давление.

Результаты исследования ADVANCE показали, что Нолипрел или Нолипрел форте значительно (на 14 %) снижают общую смертность и на 18 % – риск сердечно-сосудистой смертности. В абсолютных величинах это значит, что при 5-летнем лечении Нолипрелом или Нолипрелом форте каждому 79 пациенту удалось избежать смерти. Помимо этого, больные, лечившиеся Нолипрелом или Нолипрелом форте, достигли значительного (на 14 %) снижения вероятности возникновения сердечно-сосудистых осложнений и на 21 % – снижения почечных осложнений. Это означает, что каждому 75 пациенту, принимавшему Нолипрел или Нолипрел форте, удалось в течение 5 лет избежать возникновения какого-либо сердечно-сосудистого события, и каждому 20 пациенту – какого-либо события со стороны почек.

«Результаты исследования ADVANCE должны быть использованы для руководств, в клинической работе и в целом для практики здравоохранения», – сказал один из основных организаторов исследования проф. Стефан Мак Махон из Института Джорджа по проблемам международного здоровья (Gorge Institute for International Health) в Австралии, Сидней. «Результаты исследования очень важны для здоровья миллионов людей, страдающих диабетом, во всем мире. Это лечение фактически снижает смертность от осложнений диабета почти на 1/5 при отсутствии побочных эффектов».

Нолипрел и Нолипрел форте были выбраны для исследования ADVANCE благодаря эффективности в коррекции структурных изменений на уровне крупных сосудов и микроциркуляции, которые обычно имеют место у больных артериальной гипертензией и диабетом. Нолипрел и Нолипрел форте высоко эффективны в снижении артериального давления и имеют специфические преимущества в отношении защиты сердца и почек, а также улучшения перфузии миокарда.

В мире около 250 млн. людей страдают сахарным диабетом. Большинство этих пациентов умирают или становятся инвалидами в связи с развитием сердечно-сосудистых осложнений этого заболевания. Особую опасность представляют собой осложнения со стороны почек. В 2006г ООН выступила с заявлением, призывающим к активным международным действиям по борьбе с глобальной эпидемией сахарного диабета.

По мнению руководителей исследования ADVANCE в России академика Е. И. Чазова и академика И. И. Дедова, диабет является одной из основных угроз здоровью населения в 21 веке. Польза для здоровья, выявленная в исследовании ADVANCE, была достигнута в дополнение к преимуществам ранее назначенного пациентам лечения. Как отметил академик И. И. Дедов, в России около 10 млн. человек страдают диабетом, и если преимущества, выявленные в исследовании ADVANCE, возможно было бы применить к населению с диабетом в России, то более 80 тыс. смертей можно было бы избежать в течение 5 лет.

«Настало время принять во внимание ежедневную практику терапии Нолипрелом или Нолипрелом форте для пациентов с сахарным диабетом 2 типа», – сказал профессор Джон Чалмерс (John Chalmers) один из основных исследователей ADVANCE из Института Джорджа в Сиднее. Рабочая группа совместно с Международным институтом Джорджа, Университетом Сиднея и компанией Сервье, которая выступила в роли спонсора, начали исследование ADVANCE и создали его дизайн. Результаты второй ветви исследования, которая призвана оценить риски и преимущества интенсивного снижения глюкозы при использовании гликлазида замедленного высвобождения (Диабетона МВ), будут представлены позже.

Нолипрел, Нолипрел форте и Диабетон МВ – зарегистрированные препараты компании Сервье.

Исследование HΥVET остановлено в связи с выявлением достоверного снижения частоты инсультов и смертности на фоне антигипертензивной терапии у лиц в возрасте 80 лет и старше

Международное исследование, в котором изучались благоприятные эффекты антигипертензивного препарата у престарелых пациентов, было недавно остановлено в связи с тем, что исследователи получили данные о достоверном снижении общей смертности в группе активной терапии.

Исследование HΥVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) с участием 3845 пациентов – крупнейшее из когда-либо проводившихся клинических исследований с изучением эффектов снижения артериального давления исключительно у лиц в возрасте 80 лет и старше. Это исследование координируется учеными Имперского колледжа Лондона (Imperial College London). Предварительные результаты свидетельствуют о том, что у лиц старше 80 лет снижение давления сопровождается достоверным уменьшением частоты инсультов и общей смертности.

В нескольких ранее проведенных исследованиях у лиц в возрасте до 80 лет было продемонстрировано, что снижение артериального давления уменьшает частоту развития инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. Однако в менее крупных и недостаточно убедительных работах снижение частоты инсульта на фоне нормализации давления у лиц в возрасте 80 лет и старше не только не приводило к уменьшению общей смертности, а в ряде случаев даже повышало этот показатель.

В двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование HΥVET, которое началось в 2001г, были рандомизированы пациенты с артериальной гипертензией из различных регионов мира. Пациенты получали диуретик в низкой дозе Арифон ретард (индапамид SR 1,5 мг) в комбинации с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента Престариумом (периндоприлом), либо плацебо по 1 таблетке в сутки. И тот и другой лекарственные препараты разработаны фармацевтической компанией СЕРВЬЕ, Франция.

Профессор Крис Булпитт (Chris Vulpitt), главный научный сотрудник исследования HΥVET, работающий в Отделении ухода за пожилыми пациентами при Имперском колледже Лондона (Care of the Elderly Department at Imperial College London), сказал: «Мы начали данное исследование, т. к. было неясно, могут ли пациенты старше 80 лет получить такую же клиническую пользу от антигипертензивного препарата, как и лица более молодого возраста. Полученные нами результаты представляют хорошую новость для лиц старше 80 лет, поскольку они свидетельствуют о том, что при наличии повышенного артериального давления такая терапия позволит уменьшить риск смерти, а также развития инсульта».

12 июля 2007г Руководящий комитет исследования HΥVET на основании рекомендации Совета по мониторингу данных о безопасности (Data Safety Monitoring Board) принял решение о преждевременном прекращении исследования.

Окончательные результаты исследования HΥVET будут представлены только после завершения сбора и анализа всех данных. Эти результаты будут опубликованы в рецензируемых научных печатных изданиях.

В течение ближайших нескольких месяцев все участники исследования HΥVET пройдут обследование в рамках заключительного визита, в ходе которого всем лицам, получающим активное лечение, будет предложена возможность перехода на антигипертензивную терапию, основанную на Арифоне ретард (индапамиде SR 1,5 мг). Всем пациентам рекомендуется продолжать прием назначенных препаратов, пока они не будут на заключительном визите обследованы своим врачом-терапевтом, участвующим в исследовании.

Исследование HΥVET координировали ученые из Имперского колледжа Лондона при сотрудничестве с коллегами в различных регионах мира. Основное исследование проводилось при финансовой поддержке Британского кардиологического фонда (British Heart Foundation), а также Института международных исследований Servier.