

Рафаэль Гегамович Оганов



9 декабря 2007 года исполнилось 70 лет известному российскому кардиологу и ученому, доктору медицинских наук, профессору, академику Российской академии медицинских наук и Российской академии естественных наук, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, лауреату Государственной премии РСФСР — директору Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Росмедтехнологии, Президенту Всероссийского научного общества кардиологов Оганову Рафаэлю Гегамовичу.

Родился Р.Г.Оганов в Москве в рабочей семье. Им пройден большой жизненный и творческий путь от клинического ординатора до академика РАМН, ученого, педагога и врача, широко известного в нашей стране и за рубежом.

С 1966г, окончив с отличием лечебный факультет 2 Московского медицинского института, обучался в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре госпитальной терапии, возглавляемой академиком П.Е.Лукомским. Впоследствии, будучи ассистентом кафедры, прошел хорошую клиническую и педагогическую школу. Во время работы на кафедре научные интересы Рафаэля Гегамовича были посвящены изучению состояния симпатoadреналовой системы и нарушениям углеводного обмена при инфаркте миокарда и других формах ишемической болезни сердца. Они послужили основой его кандидатской и докторской диссертаций.

По приглашению академика Е.И.Чазова с 1976г работал во Всесоюзном кардиологическом научном центре АМН СССР, сначала в должности ученого секретаря, а с 1982г — директора Института профилактической кардиологии. С 1988г и по настоящее время является директором Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины.

Во многом благодаря его усилиям в Советском Союзе был создан научно-исследовательский центр, основной задачей которого стали изучение и анализ эпидемиологической ситуации в стране, разработка и внедрение профилактических программ в кардиологии и при других хронических неинфекционных заболеваниях.

В 1997г был избран членом-корреспондентом, а в 2000г действительным членом РАМН. Является членом бюро профилактической медицины РАМН.

Круг научных интересов академика Р.Г.Оганова очень широк и разнообразен. Выполненные под его руководством исследования, позволили впервые получить данные о распространенности основных сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в России. Впервые были разработаны программы, позволяющие прогнозировать риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 5-10 лет вперед. Успешно проводились исследования, в которых изучалась распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди школьников и студентов, что способствовало в процессе длительного наблюдения разработке и апробированию профилактических программ по формированию здоровых привычек в детском и подростковом возрастах.

Основываясь на эпидемиологических исследованиях, под его руководством в России были созданы и претворены в жизнь крупные кооперативные программы не только по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, но и по созданию концепции интегрированной профилактики неинфекционных заболеваний, основанной на общности факторов риска и реализованной в виде международной программы СИНДИ, которая получила широкую известность и признание за рубежом. Результаты этих исследований активно используются органами практического здравоохранения при организации профилактических программ в соответствующих регионах.

Обладея высоким научным профессионализмом, мастерством, глубоким чувством долга Рафаэль Гегамович Оганов по праву пользуется влиянием и уважением в научном и медицинском мире, достойно представляет отечественную медицинскую науку на международном уровне.

Признанием международного авторитета Р.Г.Оганова и крупномасштабных, эпидемиологических работ Центра является включение его в состав Координационного комитета по созданию новой Европейской модели оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний, SCORE, которая в настоящее время широко используется в Европейских странах и в России.

Академиком Р.Г.Огановым создана научная школа профилактической медицины. Он — автор и соавтор более 300 научных работ, опубликованных в центральных медицинских журналах в России и за рубежом, автор и соавтор 12 книг и монографий, наиболее значимыми из которых являются «Кардиология» 2004 и «Болезни сердца» 2006. Под его руководством подготовлено и защищено 14 докторских и 28 кандидатских диссертаций.

Требовательность, честность, высокая научная эрудиция в сочетании с большим клиническим опытом — это те качества, которые характеризуют Рафаэля Гегамовича Оганова и благодаря которым он заслуженно пользуется уважением своих учеников, сотрудников Центра, медицинской общественности России и международного медицинского сообщества.

Богатый опыт ученого академика РАМН Р.Г.Оганова и хорошие организаторские способности были востребованы не только в рамках Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины. В 2005г он назначен главным специалистом-экспертом кардиологом Минздравсоцразвития РФ. С 1999г по настоящее время Рафаэль Гегамович является президентом Всероссийского научного общества кардиологов

(ВНОК). Благодаря его энергии, знаниям и человеческим качествам были достигнуты большие успехи в объединении кардиологов России. Не случайно на прошедшей недавно Генеральной Ассамблеи ВНОК в рамках Национального Конгресса кардиологов академик Оганов Р.Г. был переизбран на третий срок на пост президента. Он — главный редактор журналов «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» и «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», член редколлегии журнала «Кардиология»; распоряжением Правительства РФ от 25.09.2007 Р.Г.Оганов введен в состав ВАК Минобрнауки РФ.

Р.Г.Оганов награжден Орденом «Знак почета».

Обладая высокой внутренней культурой, личным обаянием, доброжелательностью, активной жизненной позицией, чувством справедливости и ответственности за судьбы людей, он успешно продолжает лучшие традиции отечественной медицины.

Коллектив Центра и редколлегия журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» тепло и сердечно поздравляют глубокоуважаемого Рафаэля Гегамовича Оганова с юбилеем, от всей души желают ему крепкого здоровья и больших творческих успехов в благородном труде на благо здоровья россиян!

Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем

Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова

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

Demographic situation and cardiovascular disease in Russia: problem scope and possible solutions

R.G. Oganov, G.Ya. Maslennikova

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

В Российской Федерации (РФ) высокие показатели смертности населения молодого, трудоспособного возраста вносят существенный негативный вклад в современную демографическую ситуацию. Основными причинами преждевременной смерти населения остаются неинфекционные заболевания, среди которых лидируют болезни системы кровообращения (БСК). Особенностью РФ является то, что значительное влияние на здоровье населения, включая развитие, прогрессирование и смертность от БСК, оказывают такие факторы образа жизни, как злоупотребление алкоголем, курение, нерациональное (нездоровое) питание и недостаточная физическая активность, а также артериальная гипертензия и психосоциальный стресс. В комплексе мероприятий по снижению в стране бремени БСК приоритет следует отдать профилактике. Профилактические мероприятия должны стать основополагающими в долгосрочных общенациональных программах. Для гарантии эффективности таких программ, необходимы государственная политика, межсекторальное сотрудничество, достаточные профессиональные и материальные ресурсы.

Ключевые слова: демография, болезни системы кровообращения, образ жизни, профилактика.

In the Russian Federation (RF), high mortality in young, working-age population substantially affects the present demographic situation. Non-communicable disease, especially cardiovascular disease (CVD), is the leading cause of premature death. RF is characterized by substantial impact of lifestyle factors (alcohol abuse, smoking, unhealthy diet, low physical activity, as well as arterial hypertension and psychosocial stress) on population health, including CVD incidence, progression and mortality. In the complex activity on decreasing CVD burden in Russia, prevention is the priority. Preventive measures should be the very basis of long-term national programs. To secure the effectiveness of such programs, state policy, inter-sectoral collaboration, professional and material resources are necessary.

Key words: Demography, cardiovascular disease, lifestyle.

Современная демографическая ситуация в России (Российской Федерации – РФ) характеризуется низкими показателями рождаемости и высокими – преждевременной смерти, что способствует быстрой скоростью убывания населения в молодых возрастных группах и снижению численности населения страны. Основные усилия государства направленные, в первую очередь, на повышение рождаемости и материальную поддержку семей с двумя и более детьми, скорее всего, будут недостаточны для эффективного решения демографической проблемы. Имеются доказательства, что похожие показатели

рождаемости могут быть неоднозначно связаны с численностью населения. В 2005г в США, Финляндии и Японии при коэффициентах рождаемости (число рождений на 1 женщину в течение всей жизни) – 2,0, 1,7 и 1,3 численность населения этих стран выросла на 1,1%, 0,3%, 0,2% соответственно, и чем выше был коэффициент рождаемости, тем большим был рост населения [1]. В то же время в России и странах с переходной экономикой – Литве и Украине, при коэффициентах рождаемости 1,4, 1,3 и 1,1 наблюдалось снижение численности населения (отрицательный прирост) на 0,3%, 0,6%, и

1,0% соответственно. Следует отметить, что коэффициент рождаемости в Литве был равен, а в России был даже выше такового в Японии, где происходил рост численности населения. Такую неоднозначную связь похожих показателей рождаемости с численностью населения могут объяснить таблицы жизни, которые построены на расчетах выживаемости и ожидаемой продолжительности жизни 100 тыс. новорожденных, с использованием повозрастных коэффициентов смертности [2]. Согласно расчетам этих таблиц из 100 тыс. мальчиков, родившихся в разных странах в 2004г, 25% (25 тыс.) доживут до 40 лет в России, до 70 лет — в Финляндии и США и до 75 лет — в Японии (рисунок 1). Только половина из них доживет до 60-летнего возраста в России (пенсионный возраст для российских мужчин), в то время как такое же количество доживет до 80-летнего возраста в Финляндии и США и 85-летнего возраста — в Японии. Из 100 тыс. новорожденных мальчиков 75-летнего возраста достигнет в России только 25% (25 тыс.), а в Японии — 75% (75 тыс.). Выраженные возрастные различия в выживании и дожитии до определенного возраста между девочками, которые родились в России и в экономически развитых странах напоминают таковые для мальчиков. Эти различия обусловлены большим числом вымирания новорожденных девочек России в периоды до и во время достижения молодого, трудоспособного возраста, по сравнению с такими же показателями в США, Финляндии и Японии (рисунок 2). О похожих темпах вымирания населения России в молодые годы по сравнению с таковыми других стран свидетельствуют данные Всемирного Банка [3]. Согласно этим данным для 15-летнего юноши вероятность (шансы) умереть, не достигнув 60-летнего возраста, в России составляет 42,4%, в США — 14,1%, в Японии — 9,8%, а для девушек такого же возраста эта вероятность в России составляет 15,3%, в США — 8,2%, в Японии — 4,4% [3]. В России смертность населения молодого, трудоспособного возраста вносит существенный вклад в показатели ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) при рождении [3]. Поэтому средняя ОПЖ родившихся в 2005г мальчиков и девочек в РФ короче таковой в странах с переходной экономикой, Украине и Литве и на 17-20 (мальчики) и 10-14 (девочки) лет короче по сравнению с такими экономически развитыми странами, как Финляндия, США и Япония (рисунок 3) [4].

В начале XXI века основными причинами смерти населения мира признаны неинфекционные заболевания (НИЗ), среди которых лидирующее место занимают болезни системы кровообращения (БСК), злокачественные новообразования (ЗН) и внешние причины (ВП): травмы, отравления, несчастные случаи [5]. От лидирующей причины смерти — БСК ежегодно в мире умирает ~ 17 млн. человек [6]. В РФ структура смерти не отличается от та-

ковой в мире: наиболее значимыми ее причинами являются БСК (56,4%), ВП (14,2%) и ЗН (12,3%), которые все вместе отвечают за 82,9% всех смертей населения страны [7]. В России по данным Госкомстата в 2005г от БСК погибли 1,3 млн. человек. На трудоспособный возраст — 25-64 года, на который ложится основное бремя выработки внутреннего валового продукта (ВВП), от величины которого зависят благосостояние и процветание нации, приходится 39,2% всех смертей населения страны [7]. Основной вклад в смертность населения трудоспособного возраста вносят БСК (38%), ВП (26,6%) и ЗН (13,4%), которые ответственны за 78,1% смертей этого возраста. Среди мужчин основными причинами смерти являются БСК (36%), ВП (31%), ЗН (12%), среди женщин — БСК (41%), ЗН (21%) и ВП (19%). Смертность от БСК среди мужчин и женщин трудоспособного возраста в России в несколько раз превышает таковую в отдельных странах Европы (рисунок 4, 5), а так же в США и Японии [8]. В то же время отмечено, что показатели смертности населения не полностью зависят от уровня дохода. По данным Всемирного Банка в 2000г во многих странах Европейского региона с меньшим доходом на душу населения, чем в РФ, показатели смерти были ниже, чем в России [3].

Во второй половине XX века в длительных, проспективных наблюдениях за представительными группами населения были выявлены факторы, влияющие на развитие, прогрессирование и преждевременную смерть от НИЗ, в т.ч. БСК, получившие название факторов риска (ФР). Эти факторы были обусловлены, в основном, образом жизни, окружающей средой и генетическими особенностями человека. Подсчитано, что образ жизни на 50-55% определяет состояние здоровья человека [9,10]. Большинство ФР — это факторы образа жизни, поддаются коррекции (модифицируемые) и представляют наибольший интерес для профилактики БСК. Из модифицируемых ФР для России важными являются артериальная гипертензия (АГ), злоупотребление алкоголем, курение, нерациональное (нездоровое) питание и недостаточная физическая активность (НФА); они вносят наибольший вклад в показатели общей смерти и всех потерь нетрудоспособности населения страны (таблица 1). Те же ФР оказывают негативное влияние на здоровье населения других стран, таких как Япония, США, государства Европы (рисунок 6) [11]. Отличаются отдельные страны только по порядку расположения этих ФР и величины их вкладов в потери здоровых лет жизни. Особенностью для России является то, что на фоне традиционных модифицируемых ФР, значительное воздействие на здоровье населения, включая развитие, прогрессирование и смертность от БСК, оказывают психосоциальные факторы.

Следует отметить существование и других ФР БСК, таких как возраст, пол, генетические особен-

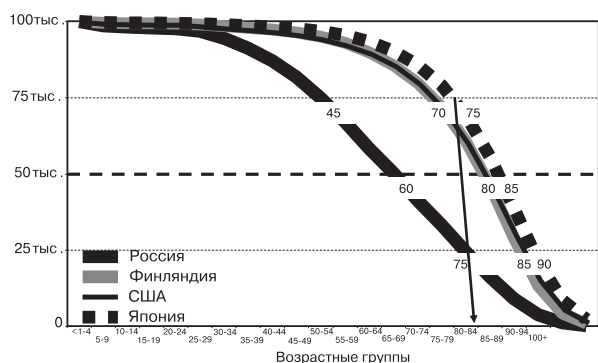


Рис. 1 Продолжительность жизни 100 тыс. родившихся мальчиков (с учетом преждевременной смерти в последующих годах жизни) в отдельных странах мира (2004).

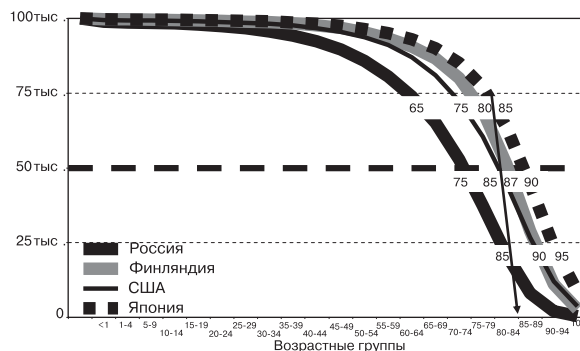


Рис. 2 Продолжительность жизни 100 тыс. родившихся девочек (с учетом преждевременной смерти в последующих годах жизни) в отдельных странах мира (2004).

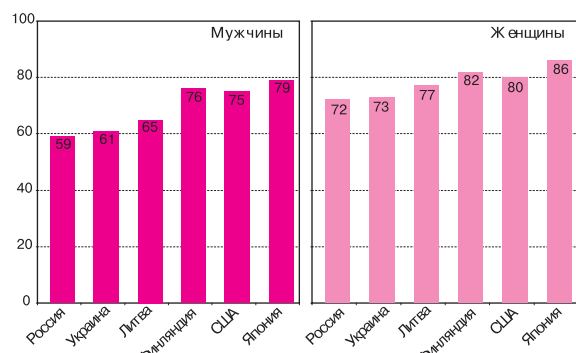


Рис. 3 ОПЖ при рождении в отдельных странах мира в (2005).

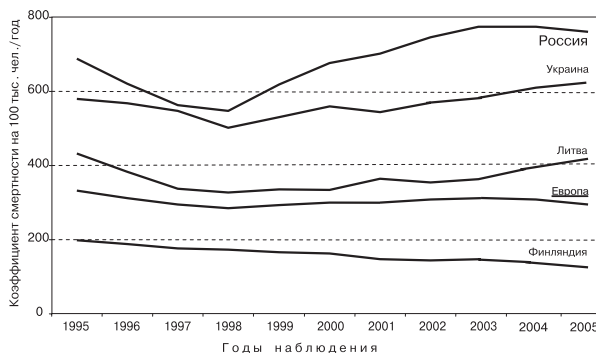


Рис. 4 Динамика смертности от БСК среди мужчин 25-64 лет в отдельных странах Европы. Европейский стандарт.

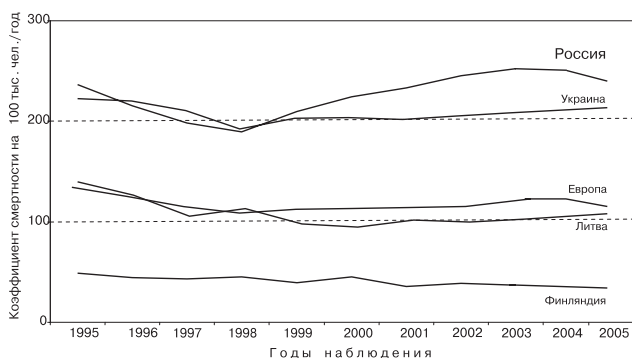
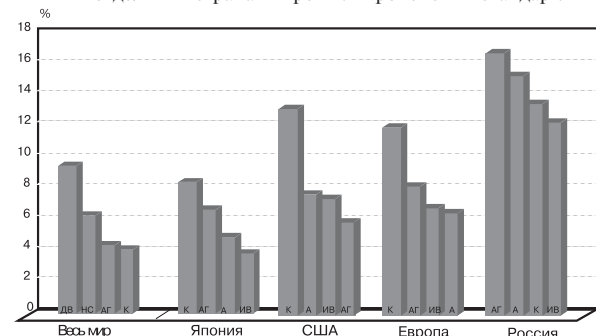


Рис. 5 Динамика смертности от БСК среди женщин 25-64 лет в отдельных странах Европы. Европейский стандарт.



Примечание: ДВ – дефицит веса, НС – небезопасный секс, К – курение, А – алкоголь, ИВ – избыточный вес.

Рис. 6 Ведущие причины потерь здоровых лет жизни населением разных регионов мира.

ности, которые не поддаются коррекции (немодифицируемые), однако их необходимо учитывать при оценке и прогнозе индивидуального, группового и популяционного рисков развития заболеваний и смерти.

Артериальная гипертензия. АГ широко распространена в РФ. В стране распространенность АГ – уровень артериального давления (АД) $\geq 140/90$ мм рт.ст., среди взрослых (> 15 лет) по данным обследования национальной выборки [12,13] и по результатам мониторинга [14] составляет 40-42%, в то время как эффективное лечение (достижение нормальных уровней давления или контроль) используется только в 6%-17% случаев. По данным ВОЗ в 2005г средние значения систолического АД (САД) у мужчин и женщин в возрасте ≥ 15 лет составили в РФ 129,4 и 127,4

мм рт.ст. соответственно, и они были выше, чем у мужчин и женщин США – 123,3 и 118,6 мм рт.ст. соответственно, и Японии – 126 и 117,6 мм рт.ст. соответственно. Согласно прогнозам, если не будут предприняты меры по контролю АД, к 2010г средние значения САД у мужчин и женщин РФ и США не изменятся и останутся на тех же уровнях, в то время как среди населения Японии они снизятся: у мужчин до 125 мм рт.ст., у женщин – до 116,7 мм рт.ст. [8].

Связь АД с риском развития БСК давно доказана в эпидемиологических исследованиях, проведенных в различных странах мира, в т.ч. в России [13,15-20]. В одном из первых, крупномасштабных исследований было показано, что риск смерти от коронарной болезни сердца (КБС) в популяции возрастает вдвое при увеличении медианного САД на 10

Таблица 1

Общее количество смертей (ОС) и общие потери нетрудоспособности (ОПН), обусловленные 10 ведущими ФР в России (%), 2002

№ п/п	ФР	ОС (%)	№ п/п	ФР	ОПН (%)
1.	Повышенное АД	35,5	1.	Алкоголь	16,5
2.	Высокий ХС	23,0	2.	Повышенное АД	16,3
3.	Курение	17,1	3.	Курение	13,4
4.	Мало употр. фрук. и овощ.	12,9	4.	Высокий ХС	12,3
5.	Высокий ИМТ	12,5	5.	Высокий ИМТ	8,5
6.	Алкоголь	11,9	6.	Мало употр. фрук. и овощ.	7,0
7.	НФА	9,0	7.	НФА	4,6
8.	Город. загрязнители воздуха	1,2	8.	Запрещенные препараты	2,2
9.	Препараты свинца	1,2	9.	Препараты свинца	1,1
10.	Запрещенные препараты	0,9	10.	Небезопасный секс	1,0

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

мм рт.ст. [15]. В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) нарастание риска смерти от КБС начиналось с уровней диастолического АД (ДАД) 73-78 мм рт.ст. а при ДАД 105 мм рт.ст. риск такой смерти был в 5 раз выше по сравнению с теми лицами, у которых величина ДАД была в пределах нормы [16]. Мета-анализ 9 крупных, проспективных исследований продемонстрировал, что повышение ДАД на 7 мм рт.ст. в популяции увеличивает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 27% и мозгового инсульта (МИ) – на 42% [18]. По данным отечественных, длительных, проспективных исследований были выявлены высокие вклады САД и ДАД в смертность общую, от ИБС и МИ как среди мужчин (рисунок 7), так и среди женщин (рисунок 8) [19]. У мужчин и женщин с АГ в возрасте ≥ 30 лет смертность от БСК и ИБС выше в 2,1 и 1,9 раз, а от МИ – в 2,8 (мужчины) и 4 (женщины) раза, по сравнению с их сверстниками, у которых нормальные уровни АД [20].

Величина АД влияет на ОПЖ, и чем выше уровни АД, тем короче ОПЖ. Российские мужчины 40-59 лет и женщины 30-69 лет с САД ≥ 180 мм рт.ст. живут, на 12,2 лет и 6 лет, соответственно, меньше тех, у кого уровни САД < 140 мм рт.ст. [12].

Курение. Курение – вредная привычка, широко распространенная в России, особенно среди мужчин. В середине 90-х годов прошлого столетия среди взрослого (≥ 20 лет) населения страны регулярно ку-

рили 63% мужчин и 9,7% женщин [12]. Распространенность курения среди российских мужчин была выше, чем среди мужчин стран большой восьмерки, в то время как среди женщин она была самой низкой по сравнению с таковой в остальных странах [3] (рисунок 9). Последние эпидемиологические исследования, проведенные в России, показывают относительно стабильную распространенность курения среди взрослых мужчин – на уровне 60% и рост распространенности курения среди женщин до 15,5% [21]. В то же время, при по возрасту анализу по сравнению с данными середины 90-х годов наблюдается незначительный рост числа курящих среди молодых мужчин (15-20 лет) и значительное увеличение, в 3,5 раза, числа курящих женщин в возрасте 15-29 лет. Необходимо отметить высокую распространенность курения среди таких профессиональных групп, как врачи – 51,3% среди мужчин и 27,3% среди женщин, и учителя – 43,4% среди мужчин и 11,2% среди женщин [22,23]. По прогнозам ученых к 2020г курение станет основной (лидирующей) причиной болезней [24], и это приведет к тому, что одна из восьми смертей в мире будет связана с курением [25]; Россия войдет в число стран, в которых курение будет оказывать существенный вклад в преждевременную смертность населения страны [24,25].

Курение является одним из основных ФР БСК. При распространенности курения 63% среди мужчин и 9,7% среди женщин вклад курения в смерт-

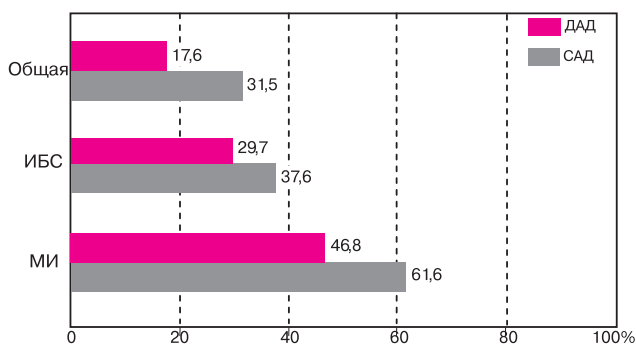


Рис. 7 Атрибутивный риск АД для общей и сердечно-сосудистой смертности. Мужчины 40-59 лет. Наблюдение 19 лет.

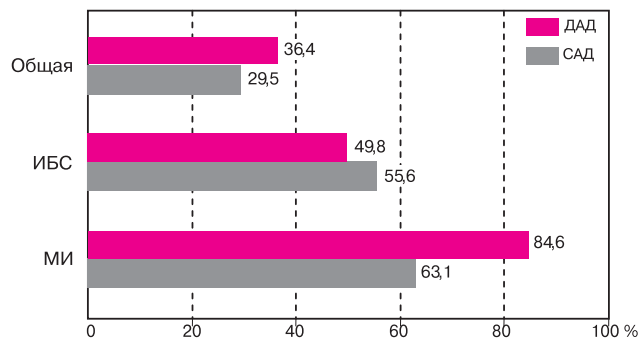


Рис. 8 Атрибутивный риск АД для общей и сердечно-сосудистой смертности. Женщины 30-69 лет. Наблюдение 16 лет.

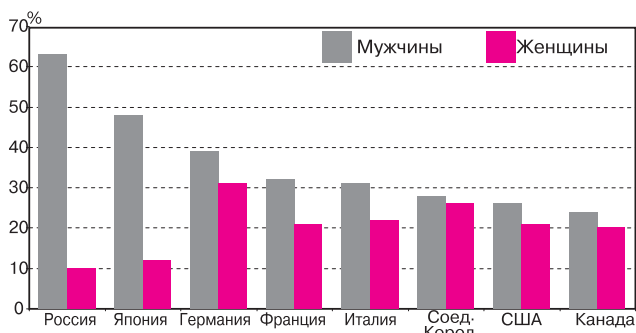


Рис. 9 Распространенность курения в странах большой восьмерки.

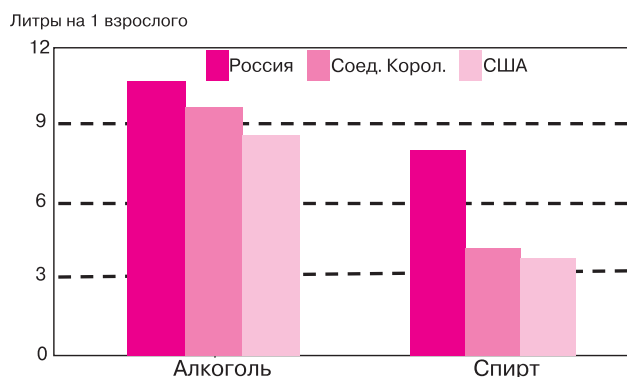


Рис. 11 Употребление алкоголя на душу населения в разных странах мира.

ность от всех причин составляет для мужчин и женщин 30% и 4% соответственно, а в смертность от БСК он почти такой же — 29% и 3% соответственно [26]. Влияние курения на смертность от БСК в России самое значительное по сравнению с таковым в странах Европы [26]. Потери потенциальных лет жизни из-за курения для мужского населения составляют 4,7 млн. человеко-лет, 88% из которых приходится на возраст 35-64 лет [27]. Преждевременная смерть, обусловленная курением табака, снижает среднюю продолжительность жизни курящего населения. Мужчины (40-59 лет), которые выкуривают ≥ 15 сигарет, а женщины (30-69 лет) ≥ 6 сигарет, живут на 10,5 и 6 лет, соответственно, меньше некурящих. Среди тех мужчин и женщин, которые бросают курить, средняя продолжительность жизни приближается к таковой у никогда не куривших [28]. Расчеты показывают, что средняя ОПЖ мужчин с рождения была бы на 3,9 лет длиннее, а кривая смерти опустилась бы ниже, если бы они не умирали от заболеваний, связанных с курением [27] (рисунок 10).

Алкоголь. Согласно официальной статистике в России на душу населения в год приходится 9-10 л алкоголя; по мнению экспертов, эти данные крайне занижены [5,29]. Из всего количества алкогольных напитков, употребляемых населением страны, 75% представлены спиртом и спиртосодержащими напитками, что отличает РФ от других стран (рисунок 11) [5]. Согласно результатам обследования национальной, представительной выборки существуют

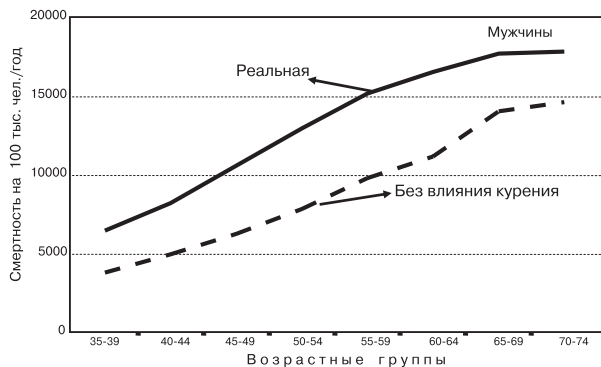


Рис. 10 Кривая смерти мужчин в зависимости от статуса курения.

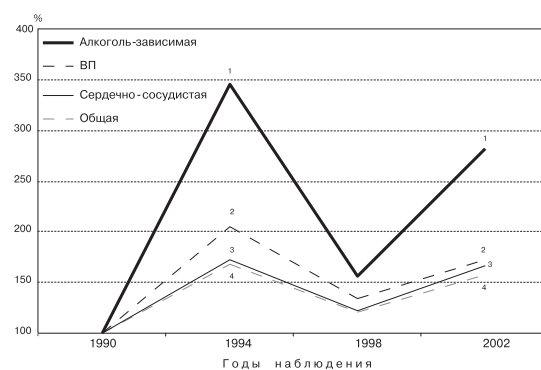


Рис. 12 Колебания смертности от БСК, ВН и алкоголь-зависимых причин в разные периоды социально-политических и экономических преобразований в России у мужчин.

особенности потребления алкоголя населением страны: в пересчете на чистый этанол обычное (разовое) его употребление составляет в среднем ~ 150 г для мужчин и ~ 25 г для женщин, что выше безопасных ежедневных доз в 5 и 2 раза, соответственно [12]. Число лиц, злоупотребляющих алкоголем, среди мужчин колеблется от 17% до 21%, среди женщин — от 2,7% до 3,7%; чем ниже уровень образования, тем больше тех, кто злоупотребляет алкоголем [12].

Риск преждевременной общей смерти и смерти от БСК растет с количеством потребляемого алкоголя. При анализе результатов 14 когортных исследований показано, что общая смертность у женщин, употребляющих алкоголь > 2 доз, а у мужчин > 3 доз в день, выше по сравнению с теми, кто принимает алкоголь эпизодически или в меньших дозах; чем более число приемов, тем выше риск смерти [30]. В длительном, проспективном, 12-летнем исследовании продемонстрировано, что уже при ежедневном двукратном приеме алкоголя у мужчин 40-59 лет смертность от ВП, ЗН и МИ значительно выше, и она растет прямо пропорционально увеличению потребления алкоголя по сравнению с теми, кто принимает алкоголь в меньших количествах [31].

Злоупотребление алкоголем оказывает выраженное негативное влияние на показатели смертности и ОПЖ населения России. По данным ВОЗ 12% всех смертей и 16,5% всех потерь здоровых лет жизни в стране обусловлены чрезмерным употреб-

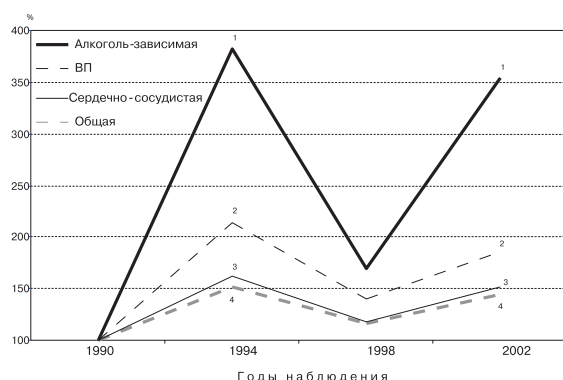


Рис. 13 Колебания смертности от БСК, ВП и алкоголь-зависимых причин в разные периоды социально-политических и экономических преобразований в России у женщин.

лением алкоголя [3]. Колебания смертности от всех причин, БСК и ВП в конце прошлого столетия у мужчин (рисунок 12) и у женщин (рисунок 13) сопровождались одинаковыми, но более выраженными, резкими изменениями смертности от заболеваний и состояний, связанных с потреблением алкоголя: алкогольный психоз, алкогольный синдром, алкогольный цирроз печени, заболевания поджелудочной железы, травмы и несчастные случаи вследствие употребления алкоголя [32]. Такие изменения происходили, в основном, в возрастной группе 25-64 лет [33], поэтому можно предположить, что увеличение потребления алкоголя в 90-х годах прошлого века, совпавшее по времени с периодом социально-экономических преобразований (начало реформ, дефолт), явилось одной из причин роста смертности от БСК и ВП. Употребляющие большие дозы алкоголя российские мужчины 40-59 лет (в пересчете на чистый спирт ≥ 168 г в неделю) и женщины 30-69 лет (в пересчете на чистый спирт ≥ 84 г в неделю) живут на 5 и 8,6 лет, соответственно, меньше своих сверстников, которые употребляют умеренные дозы алкоголя [28]. Известно, что законодательные меры по ограничению употребления алкоголя могут в короткие сроки снизить смертность от алкоголь-обусловленных причин и увеличить ОПЖ. Снижение смертности от БСК и ВП, увеличение ОПЖ мужчин на 3,6 лет, и женщин на 2,1 лет в период антиалкогольной кампании в СССР (1985г) связывают с резким сокращением потребления алкоголя в этот период [34].

Психосоциальные факторы. Психосоциальные факторы могут негативно влиять на заболеваемость и смертность от БСК как самостоятельно, так и через другие ФР, усиливая действие последних [35]. К психосоциальным факторам можно отнести: депрессивные расстройства (ДР), тревогу, стресс, связанный с профессиональной деятельностью — низкая возможность выполнения работы при высоких требованиях, безработица, пониженный социальный статус и социальная поддержка или их отсутствие, поведение типа А, враждебность, гнев (разд-

ражение), хронические негативные эмоции, общий дистресс. ДР можно рассматривать, как один из интегральных показателей, отражающих психосоциальный статус человека. В начале 90-х годов, в период социально-экономических преобразований в России, значительный рост смертности, в т.ч. от БСК, сопровождался увеличением числа людей с психосоциальными расстройствами [36]. В 2002г в России было выполнено крупномасштабное исследование КОМПАС (Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в практике врачей общей соматической помощи), в котором приняли участие 10541 человек в возрасте ≥ 18 лет [37]. Исследование показало, что 46,1% пациентов, посещающих кардиолога, невропатолога, терапевта имеют ДР; количество больных с ДР больше среди женщин (52%), чем среди мужчин (34%), и оно увеличивается с возрастом. Распространенность ДР ассоциируется с социально-экономическими и поведенческими факторами: она выше среди малоимущих (с уровнем месячного дохода < 600 руб.) — 60%; среди разведенных — 56% или вдовствующих — 67%, с неоконченным средним образованием — 59%, курящих (> 20 сигарет в день) мужчин — 38% и женщин — 57% и злоупотребляющих алкоголем (> 800 мл в неделю) — 57%, по сравнению с теми, у которых высокий (> 3000 руб. в месяц) уровень дохода — 36%, никогда не бывшими женатыми/замужем — 38% или женатыми/замужними — 42%, с неоконченным высшим — 39% или высшим образованием — 43%, у некурящих мужчин — 34% и женщин — 53%, употребляющих алкоголь в умеренных (< 200 мл в неделю) количествах — 39% [37].

Относительные риски (ОР) развития и прогноза КБС при депрессии достаточно высокие. Мета-анализ показывает, что депрессия играет роль как этиологического (ОР=1,81, после стандартизации по другим ФР, ОР=1,9), так и прогностического (ОР=1,8, после стандартизации по функции левого желудочка, ОР=1,53) факторов риска КБС [38].

Пути решения проблем

Настоящая демографическая ситуация в России вызвана не только низкими показателями рождаемости, но и избыточной, преждевременной смертью населения в молодом, трудоспособном возрасте, прежде всего от НИЗ, среди которых существенную роль играют БСК. Поэтому, наряду с мероприятиями по повышению рождаемости, необходимо проводить эффективные, долгосрочные, общенациональные меры по снижению БСК. В комплексе мероприятий по снижению бремени БСК приоритет должен быть отдан профилактике.

Для профилактики БСК рекомендовано использовать 3 стратегии: популяционную, стратегию высокого риска и вторичной профилактики [39-43]. Популяционная стратегия призвана воздействовать

на те факторы образа жизни и окружающей среды, которые увеличивают риск развития БСК среди всего населения. Стратегия высокого риска способствует выявлению и снижению уровней ФР у людей с высоким риском развития БСК, а вторичная профилактика — предупреждению прогрессирования болезни. Концепция ФР практически стирает границу между первичной и вторичной профилактикой БСК и обосновывает необходимость профилактики и коррекции ФР как у людей без клинических признаков болезни (первичная профилактика), так и у больных, чтобы предупредить ее прогрессирование (вторичная профилактика). В последнем случае коррекция ФР должна быть более «агрессивной». Во всех стратегиях необходимы рекомендации по соблюдению основ здорового образа жизни: рационального питания, отказа от курения, оптимальной физической нагрузки, умеренного потребления алкоголя. В настоящее время появились основания для медикаментозной коррекции ФР, при невозможности соблюдения здорового образа жизни. Для медикаментозной коррекции: дислипидемий широко используют статины, фибраты, никотиновую кислоту, фитостеролы и другие препараты; АГ — любой из 7 классов антигипертензивных препаратов или комбинарованные лекарства; в помощь желающим отказаться от курения — никотин-заместительные, бупропион; ожирения — орлистат, сибутрамин; нарушенной толерантности к углеводам — акарбозу; гиперурикемии — аллопуринол; тромбогенных нарушений — ацетилсалициловую кислоту, дипиридамол, клопидогрель, тиклопидин; воспаления — препараты — фолиевую кислоту, B_6 , B_{12} ; воспаления — противовоспалительные препараты; при ДР — антидепрессанты. Использование всех стратегий позволяет достигнуть целевые уровни ФР: АД < 140/90 мм рт.ст., общего холестерина (ОХС) < 5 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности < 3 ммоль/л, глюкозы < 6,1 ммоль/л, окружности талии у мужчин < 102 см, у женщин < 88 см.

О положительном влиянии внедрения таких стратегий на уровни общей смертности, смертности от БСК и показатели ОПЖ, свидетельствуют результаты опубликованных исследований. Длительное умеренное снижение (на 10%) на популяционном уровне АД и ОХС может привести к уменьшению смерти от БСК на 45% [44]. В систематизиро-

ванном обзоре и мета-анализе было продемонстрировано, что прекращение курения, достаточная ФА, умеренный прием алкоголя и изменения в характере питания по 2 факторам в сторону оздоровления способствуют снижению смертности от БСК как в общей популяции — на 50%, 20-30%, 15%, 15-40%, соответственно, так и среди больных этими заболеваниями — на 35%, 25%, 20%, 45%, соответственно [45]. Представлены возможности снижения риска смерти от КБС при профилактическом медикаментозном лечении больных после инфаркта миокарда: низкими дозами аспирина — на 18%, статинами — 21%, β -адреноблокаторами — 23% и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента — 26% [45]. По данным ВОЗ использование всех трех стратегий, в основе которых лежит снижение уровней ФР, позволило, начиная с 1970г, за более чем 30-летний период снизить смертность от болезней сердца у мужчин ≥ 30 лет в таких странах, как США, Канада, Австралия и Соединенное Королевство [46].

В РФ, г. Москве, в конце 80-х — начале 90-х гг прошлого столетия также были проведены эффективные, демонстрационные программы по профилактике БСК [47-49]. В программах были продемонстрированы возможности снижения начала появления ФР БСК у мальчиков 12 лет [47], а также снижения смертности от МИ (контроль АГ у мужчин 40-54 лет) [48] и ИБС (многофакторная профилактика среди мужчин 40-59 лет) [49]. Однако эти программы не получили дальнейшего, общенационального распространения. Поэтому в настоящее время, для снижения бремени БСК и их негативного вклада в существующую демографическую ситуацию в стране, нужны общенациональные программы, которые должны состоять из правильных (адекватных) действий, охватывать правильное (достаточное) число населения, проводиться в течение правильного периода времени и с правильной интенсивностью. Для гарантии эффективности таких программ, необходима государственная политика (поддержка), межсекторальное сотрудничество и достаточные человеческие (профессиональные) и материальные ресурсы. Согласно анализу экспертов Всемирного банка снижение в России смертности от ССЗ на 20%, что вполне достижимо, увеличит ОПЖ у мужчин до 62,5 лет, у женщин до 79,5 лет [3].

Литература

1. http://www.who.int/whosis/database/core/core_select_process.cfm (core Health Indicators).
2. <http://www.who.int/whosis> WHO Statistics. Life Tables for WHO Member States.
3. Marquez PV, Dying Too Young. Addressing Premature Mortality and Ill Health Due to Non-Communicable Diseases and Injuries in the Russian Federation (Summary) 2005.
4. <http://www.who.int/whosis/database>.
5. World Health Organization. The World Health Report 2003: Shaping the Future 2003.
6. World Health Organization. Preventing chronic diseases: a vital investment 2005.
7. Oganov RG, Maslennikova GYa. Noncommunicable disease in the Russian Federation and the role of risk factors. In: Health Promotion and Prevention of Noncommunicable disease in Russia and Canada (Eds. I.S. Glasunov and S. Stachenko). July 2006. 150p. HP5-16/2006E ISBN: 0-062-02873.
8. WHO Global InfoBase (<http://infobase.who.int>).
9. Лисицын Ю.П. Теория медицины на стыке веков — XX и XXI. Москва 1998.

10. WHO Database.
11. Global Programme on Evidence for Health Policy; WHO, World health Report, 2002
12. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России (по результатам обследования национальной представительной выборки). Автореф дисс докт мед наук. Москва 1999.
13. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профил забол укреп здор 2001; 2: 3-7.
14. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. РКЖ 2006, 4: 45-50.
15. Keys A. Seven Countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, MA, Harvard University Press 1980.
16. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risk: U.S. population data. Arch Intern Med 1993; 153: 598-615.
17. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Оганов Р.Г. и др. Эпидемиология систолической и диастолической артериальной гипертонии в связи с факторами риска и образованием среди мужского населения в некоторых городах России, стран СНГ, прибалтийских государств. Тер архив 1994; 1: 54-7.
18. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factors categories. Circulation 1998; 97: 1837-47.
19. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г., Шестов А.Д. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 10-5.
20. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваск тер профил 2005; 1: 4-9.
21. Gilmore A, Pomerleau J, McKee M, et al. Prevalence of Smoking in 8 Countries of the Former Soviet Union: Results From the Living Conditions, Lifestyles and Health Study. Am J Public Health 2004; 94: 2177-87.
22. Александров А.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Распространенность курения среди врачей г. Москвы. Вопр наркол 2001; 3: 67-71.
23. Александров А.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Распространенность курения среди учителей г. Москвы. Вопр наркол 2002; 4: 61-5.
24. Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. Circulation 1998; 97(6): 596-601.
25. Global burden of disease and injury series (edited by Murray CJL, Lopez AD, and Colin D). WHO publication 2004, 4.
26. Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Влияние курения на здоровье населения: место России в Европе. Профил забол укреп здор 2002; 6: 17-20.
27. Масленникова Г.Я., Мартыничик С.А., Шальнова С.А. и др. Медицинские и социально-экономические потери, обусловленные курением взрослого населения России. Профил забол укреп здор 2004; 3: 5-9.
28. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Масленникова Г.Я., Деев А.Д. Роль здорового образа жизни в стратегии охраны здоровья населения. Росс мед вести 2001; 3: 34-7.
29. Немцов А. Алкогольная смертность в России, 1980-90-е годы. Москва 2001.
30. Dialogues in Cardiovascular Medicine 2005; 10 (2), modified from reference Holfman CD, English DR, Milne E, Winter MG. Med J Aust 1996; 164: 141-5.
31. American Cancer Society Study (Dialogues in Cardiovascular Medicine 2005; 10 (2), modified from reference Boffetta P, Garfinkel L. Epidemiology 1990; 1: 342-8.
32. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Значение контроля факторов риска для профилактики неинфекционных заболеваний. Проф забол укреп здор 2005; 6: 22-5.
33. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний для здоровья населения России. Проф забол укреп здор 2002; 2: 3-7.
34. Милле Ф., Школьников В.М. Современные тенденции смертности по причинам смерти в России 1965-1994. Paris Cedex INED 1996; 2: 140.
35. Oganov RG, Maslennikova G.Ya. Cardiovascular disease mortality in the Russian Federation during the second half of the 20th century. CVD Prevention 1999; 2(1): 37-43.
36. Оганов Р.Г., Александрова В.Ю., Суслова Е.А., Копина О.С. Динамика распространенности психосоциальных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в 1988-1994 гг. Мед наука Армении 1997; 3(4): 165-8.
37. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессия и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС. Кардиология 2004; 44(1): 48-54.
38. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis events among 146 538 participants in 54 observational studies. EHJ 2006; 27: 2763-74.
39. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. BMJ 1981; 282: 1847-51.
40. Rose G. Sick individuals and sick populations. Int J Epidemiology 1985; 14: 32-8.
41. Rose G. The strategy of preventive medicine, Oxford. Oxford University Press 1992.
42. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease risk profile. Am Heart J 1991; 121: 293-8.
43. Strachan D, Rose G. Strategies of prevention revisited: effects of imprecise measurement of risk factors on the evaluation of "high-risk" and "population-based" approaches to prevention of cardiovascular disease. J Clin Epidemiol 1991; 44: 1187-96.
44. Emberson J, Whincup P, Morris R, et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. Eur Heart J 2004; 25: 484-91.
45. Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT, et al. Effect Size Estimates of Lifestyle and Dietary Changes on All-Cause Mortality in Coronary Artery Disease Patients: A Systematic Review. Circulation 2005; 112: 924-34.
46. Preventing chronic diseases: a vital investment. WHO global report. 2005. ISBN 92 4 156300.
47. Alexandrov AA, Maslennikova GYa, Kulikov SM, et al. Primary prevention of cardiovascular disease: 3-year intervention results in boys of 12 years of age. Preven Med 1992; 21: 53-62.
48. Britov AN, Sapozhnikov II, Konstantinov EN, et al. The control of arterial hypertension in the population. in 'Preventive Cardiology (Eds.:EI Chazov , and RG Oganov)' 1989; 149-86.
49. Калинина А.М. Влияние многофакторной профилактики ишемической болезни сердца на некоторые показатели здоровья и прогноза жизни (10-летнее наблюдение). Автореф дисс докт мед наук. Москва 1993.

Поступила 26/09-2007

Возможности использования рилменидина для фармакотерапевтической коррекции эндотелиальной дисфункции у женщин с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и висцеральным ожирением

Е.В. Елисеева, О.В. Гайдарова, О.В. Борушнова, Л.А. Шапкина, А.М. Морозова

ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава». Владивосток, Россия

Rilmenidine therapy potential in pharmaceutical correction of endothelial dysfunction among women with arterial hypertension, Type 2 diabetes mellitus, and visceral obesity

E.V. Eliseeva, O.V. Gaydarova, O.V. Borushnova, L.A. Shapkina, A.M. Morozova

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

Цель. Оценить эффективность селективного агониста I_1 -имидазолиновых рецепторов рилменидина у женщин с артериальной гипертензией (АГ) I степени (ст.), сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и висцеральным ожирением (ВО) с учетом антигипертензивного действия и динамики биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД).

Материал и методы. Обследованы и пролечены 27 женщин, страдающих СД-2, АГ I ст. и ВО, не получавших предшествующей регулярной антигипертензивной терапии. Средний возраст пациенток $52,0 \pm 5,50$ лет, средняя длительность СД-2 — $3,23 \pm 1,0$ лет, АГ — $5,93 \pm 2,28$ лет, ВО — $13,53 \pm 3,75$ лет. Методы исследования: антропометрия, суточное мониторирование артериального давления (АД), определение в крови эндотелина (ЭТ-1), стабильных метаболитов NO (NO_{on}), глюкозы крови натощак и постпрандиально, процентное содержание гликированного гемоглобина.

Результаты. Прием рилменидина в дозе 1 мг/сут. сопровождался достижением целевого уровня АД у 77,8% больных, снижением среднесуточного, дневного и ночного систолического АД (САД) на 10,6%, 12,1% и 7% соответственно ($p < 0,001$); регрессом «показателей нагрузки». На фоне терапии рилменидином наблюдалось достоверное повышение суточного индекса САД на 3,29 мм рт.ст. ($p < 0,001$); увеличение числа лиц с нормальным суточным ритмом («dipper») с 49,3% до 74,2%; достоверное снижение ЧСС с $85,24 \pm 4,78$ уд/мин до $72,32 \pm 4,24$ уд/мин. ($p < 0,05$). Лечение рилменидином и аторвастатином сопровождалось уменьшением показателей общего холестерина на 27% ($p < 0,05$), липопротеидов низкой плотности на 36% ($p < 0,01$) и триглицеридов — на 24% ($p < 0,05$). Снижению АД и благоприятным изменениям в липидном спектре сопутствовали уменьшение активности ЭТ-1 на 50% ($p < 0,05$), увеличение концентрации NO_{on} на 9,7% ($p < 0,05$). За период наблюдения не отмечено отрицательного влияния рилменидина на состояние углеводного обмена.

Заключение. Полученные результаты могут быть использованы для дополнительного обоснования использования рилменидина с целью коррекции АГ у пациенток с СД-2 и ВО.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, висцеральное ожирение, эндотелиальная дисфункция, рилменидин.

Aim. To assess the effectiveness of a selective I_1 imidazoline receptor agonist, rilmenidine, in women with Stage I arterial hypertension (AH), Type 2 diabetes mellitus (DM-2), and visceral obesity (VO), taking into account antihypertensive effects and dynamics of endothelial dysfunction (ED) biochemical markers.

Material and methods. In total, 27 women with DM-2, Stage I AH, and VO, not receiving any regular antihypertensive treatment before, were examined. Mean participants' age was $52,0 \pm 5,5$ years, mean duration of DM-2,

АН, and VO - $3,23 \pm 1,0$, $5,93 \pm 2,28$, and $13,53 \pm 3,75$ years, respectively. Anthropometry, 24-hour blood pressure monitoring (BPM), measurement of endothelin-1 (ET-1), stable NO metabolites (NON), fasting and postprandial glucose, as well as glycated hemoglobin (%) levels were performed.

Results. Rilmenidine therapy (1 mg/d) was associated with target BP level achievement in 77,8% of the patients, decrease in mean 24-hour, daytime and nighttime systolic BP (SBP) by 10,6%, 12,1% and 7%, respectively ($p < 0,001$), and regression of "load" parameters. Circadian SBP index significantly increased (by 3,29 mm Hg; $p < 0,001$), the percentage of patients with normal circadian rhythm («dippers») increased from 49,3% to 74,2%. Heart rate was significantly reduced, from $85,24 \pm 4,78$ to $72,32 \pm 4,24$ bpm ($p < 0,05$). Rilmenidine and atorvastatin therapy was associated with reduction in the levels of total cholesterol (by 27%; $p < 0,05$), low-density lipoprotein cholesterol (by 36%; $p < 0,01$), and triglycerides (by 24%; $p < 0,05$). BP decrease and lipid profile improvement were accompanied by decreased ET-1 activity (by 50%; $p < 0,05$) and increased NON concentration (by 9,7%; $p < 0,05$). No negative effects on carbohydrate metabolism were registered during the follow-up period.

Conclusion. The results obtained could be used as an additional argument supporting rilmenidine therapy for AN management in women with DM-2 and VO.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, visceral obesity, endothelial dysfunction, rilmenidine.

Неуклонный рост числа пациентов, страдающих артериальной гипертензией (АГ), обуславливает необходимость дальнейшего изучения патогенетических механизмов повышения артериального давления (АД) и поиска эффективных способов их медикаментозной коррекции. Особое значение эта проблема приобретает в группах с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, к которым относятся лица с АГ, сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и висцеральным ожирением (ВО). Каждое из перечисленных состояний входит в число независимых факторов риска фатальных и нефатальных кардиоваскулярных катастроф [1,2].

Согласно современным представлениям, повышение АД, нарушение углеводного обмена и ВО патогенетически взаимосвязаны и являются следствием инсулинорезистентности (ИР) и компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ) [3-6]. Известно несколько механизмов формирования АГ при ГИ: активация симпатической нервной системы (СНС); повышение реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах почек, что способствует развитию гиперволемии; повышение содержания внутриклеточного натрия и кальция, что сопровождается увеличением чувствительности сосудистой стенки к прессорным факторам; активация митоген-активированной протеинкиназы, стимулирующей факторы роста, в результате чего увеличивается пролиферация гладкомышечных (ГМК) и эндотелиальных клеток стенок сосудов, утолщается сосудистая стенка, и увеличивается общее периферическое сопротивление [3-6].

В настоящее время активно изучается один из дополнительных механизмов патогенетической взаимосвязи между АГ, СД-2 и ВО — эндотелиальная дисфункция (ЭД). У данной категории лиц отмечается снижение реакции на вазодилатационное и усиление на вазоконстрикторное воздействие, что связано с уменьшением синтеза и увеличением распада оксида азота (NO) [3,7-11]. NO, снижая концентрации в цитоплазме ионов каль-

ция, вызывает расслабление гладких мышц сосудов, что приводит к вазодилатации [8], тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов [5,8,12-14]. NO предупреждает структурные изменения, блокируя пролиферацию ГМК, замедляет образование неоинтимы и гипертрофию сосудистой стенки [8,12,13,15]. Под действием ГИ происходит стимуляция выработки вазоконстрикторов, самым мощным из которых является эндотелин-1 (ЭТ-1) [4,5,8,10]; по силе сосудосуживающего эффекта он в 30 раз превосходит ангиотензин II [16]. У пациентов с СД наблюдается превышение нормальной концентрации ЭТ-1 почти в 3 раза [16].

В условиях длительной гипергликемии происходит неферментативное гликозилирование структурных белков в субэндотелиальном пространстве, активация свободнорадикальных процессов с увеличением продукции супероксиданионов, вызывающих деградацию NO [4,8,13,17-19].

На фоне ИР изменяются физико-химические свойства, состав и функциональная активность липопротеидных (ЛП) частиц. В липопротеидах низкой плотности (ЛНП) повышается содержание белка и уменьшается количество эфиров холестерина (ХС). Это приводит к образованию более мелких и плотных ЛНП, обладающих высокой степенью атерогенности [13,20-22].

Гипергликемия существенно влияет на биологическую активность ЛП. Гликозилирование ЛНП нарушает их взаимодействия с аполипопротеиновыми (апо)-В-, Е-рецепторами клетки и замедляет катаболизм. В результате формируется гиперлиппротеидемия и гиперхолестеринемия. Гликозилирование липопротеидов высокой плотности (ЛВП) напротив ускоряет их катаболизм с развитием гипо- α -липопропротеидемии [5,13,20,21].

Гликозилирование приводит к образованию супероксидных и гидроксильных радикалов, стимулирующих окисление ЛНП. Перекисно-модифицированные ЛНП обладают атерогенным и прямым цитотоксическим действием. Вызывая повреждение

эндотелия, они: стимулируют адгезию моноцитов на его поверхности; взаимодействуют с факторами свертывания, активизируя экспрессию тромбопластина и ингибитора активации пламиногена; угнетают продукцию вазодилататоров и усиливают синтез вазоконстрикторов. Поглощаясь фибробластами и макрофагами в субэндотелиальном пространстве, они приобретают свойства «пенистых клеток». Макрофаги выделяют провоспалительные и биологически активные соединения, включая хемокины, митогены и факторы роста, которые стимулируют миграцию из меди и интиму ГМК и фибробластов, их пролиферацию, репликацию и синтез соединительной ткани [8,17,18,21,23].

При АГ нарастает механическое давление на стенки сосудов. Вследствие этого нарушается архитектура эндотелиальных клеток, повышается их проницаемость для альбумина, происходит сосудистое ремоделирование, возрастает продукция внеклеточного матрикса, пролиферация и миграция ГМК. Происходит стимуляция синтеза суживающего ЭТ-1 [18,24,25].

Результатом этих процессов является дефицит NO и как следствие нарушение инициируемых им реакций, т.е. формируется эндотелиальная дисфункция (ЭД).

В качестве биохимических маркеров эндотелий-зависимых механизмов регуляции сосудистого тонуса в настоящее время принято рассматривать ЭТ-1 и стабильные метаболиты NO (NOn) [5,25,26].

В связи с вышеизложенным, при выборе антигипертензивного препарата у больных АГ, СД-2 с ВО необходимо учитывать выраженность антигипертензивного эффекта, влияние на состояние углеводного обмена и возможность фармакокоррекции эндотелий-зависимых путей регуляции сосудистого тонуса. Принимая во внимание наличие симпатикотонии у данной категории пациентов, представляется обоснованным использование агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов, блокирующих центральные механизмы активации СНС.

Целью настоящего исследования являлась фармакотерапевтическая оценка эффективности селективного агониста I_1 -имидазолиновых рецепторов рилменидина у женщин больных АГ I степени (ст.), СД-2 с ВО с учетом выраженности антигипертензивного воздействия и динамики биохимических маркеров ЭД.

Материал и методы

Проведены обследование и лечение 27 женщин, страдающих СД-2, АГ I ст. согласно ВОЗ/МОАГ, 1999 и ВО, не получавших предшествующей регулярной антигипертензивной терапии. Средний возраст пациенток составил $52,0 \pm 5,50$ лет, средняя длительность СД-2 — $3,23 \pm 1,0$ лет, АГ — $5,93 \pm 2,28$ лет, ВО — $13,53 \pm 3,75$ лет. Критериями диагностики АГ служили величина АД по данным повторных измерений $\geq 140/90$ мм рт.ст. и отсут-

ствие клинических, лабораторных и инструментальных признаков симптоматических АГ.

Критериями исключения из исследования являлись: кризовое течение АГ, АД $> 160/100$ мм рт.ст., ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, нарушение атриовентрикулярной проводимости, острое нарушение мозгового кровообращения и острый инфаркт миокарда, перенесенные в течение последних 6 месяцев, диабетическая нефропатия IV-V ст., почечная и печеночная недостаточность, анемия различного генеза. Из исследования также были исключены пациентки, имеющие возможные причины симптоматического повышения АД и злоупотребляющие алкоголем.

Все больные получали комбинированную сахароснижающую терапию, в состав которой обязательно входили препараты из группы бигуанидов в дозе 1,5–2 г/сут. С гипополипидемической целью назначался аторвастатин (20 мг/сут.). Коррекция лечения не проводилась в течение всего периода наблюдения. Средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составил $7,87 \pm 1,45\%$, общего ХС (ОХС) — $5,79 \pm 0,60$ ммоль/л, триглицеридов (ТГ) — $2,13 \pm 0,20$ ммоль/л.

Все включенные в исследование женщины имели избыточную массу тела (МТ). Средний показатель индекса МТ (ИМТ) — $34,5 \pm 3,50$ кг/м², средняя окружность талии (ОТ) — $101,5 \pm 9,50$ см.

Антигипертензивный эффект лечения оценивали по результатам суточного мониторирования АД (СМАД), которое выполняли исходно и через 6 месяцев терапии с помощью неинвазивной портативной системы Cardio Tens 01 “Meditech” (Венгрия). Монитор устанавливали между 9 и 10 ч, регистрацию АД производили с интервалом 15 мин. днем и 30 мин. во время сна. Периоды бодрствования и сна определяли индивидуально. Мониторирование длилось 24–26 часов. Оценивали следующие показатели: усредненные значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) за 3 временных периода: 24 ч — САД₂₄, ДАД₂₄, день — САДд, ДАДд и ночь — САДн, ДАДн; «нагрузка давлением» по индексу времени (ИВ) как процент величин АД выше пороговых значений: $>140/90$ мм рт.ст. для дня и $>120/80$ мм рт.ст. для ночи; вариабельность АД (ВАР) как стандартное отклонение от средней величины (день, ночь); о выраженности суточного ритма (СР) АД судили по степени ночного снижения (СНС) САД (%), рассчитанной по разнице между средними величинами САД за день и ночь, отнесенной к средним дневным величинам САД. На нормальный СР указывали значения СНС САД = 10–20%. При СНС САД $<10\%$ пациентов классифицировали как «non-dippers» (имеющие недостаточное снижение ночного САД), при СНС САД $<0\%$ — как «night-peakers» (устойчивое повышение АД в ночные часы) [27]. Критерием эффективности антигипертензивной терапии по данным СМАД являлось снижение среднесуточного ДАД ≥ 5 мм рт.ст. от исходного, а в качестве целевого принимали уровни 130/80 мм рт.ст. для дневных и 125/75 мм рт.ст. для ночных часов [27].

Концентрацию глюкозы крови натощак и постпрандиально исследовали глюкозооксидационным методом; процентное содержание HbA1c определяли с использованием жидкостной высокоэффективной хроматографии.

Уровень ЭТ-1 в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора

Таблица 1

Динамика показателей СМАД у пациенток с АГ I ст., ВО и стажем СД-2 до 5 лет на фоне лечения рилменидином ($M \pm m$)

Показатель	Значение АД		p
	Исходно	После лечения	
САД ₂₄ , мм рт.ст.	141,01±2,68	126,13±1,81	<0,001
САД _д , мм рт.ст.	143,76±2,18	126,34±2,08	<0,001
САД _н , мм рт.ст.	135,35±2,34	125,84±2,16	<0,001
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	79,89±3,05	71,32±2,1	<0,02
ДАД _д , мм рт.ст.	83,26±2,78	75,47±2,47	<0,02
ДАД _н , мм рт.ст.	74,13±2,62	69,42±2,54	>0,05
ИБ САД ₂₄ , %	68,14±5,13	39,14±3,82	<0,001
ИП САД ₂₄ , мм рт.ст. • ч	292,44±27,05	189,32±22,54	<0,001
ИБ САД _д , %	59,35±4,37	36,48±3,65	<0,001
ИП САД _д , мм рт.ст. • ч	217,76±25,02	166,56±24,21	<0,001
ИБ САД _н , %	80,23±4,85	43,37±4,57	<0,001
ИП САД _н , мм рт.ст. • ч	369,95±28,01	212,38±26,74	<0,001
ИБ ДАД ₂₄ , %	31,20±6,69	27,9±4,95	>0,05
ИП ДАД ₂₄ , мм рт.ст. • ч	80,17±7,13	58,48±5,2	<0,02
ИБ ДАД _д , %	31,36±6,93	26,87±5,32	>0,05
ИП ДАД _д , мм рт.ст. • ч	87,70±7,59	56,39±6,53	<0,001
ИБ ДАД _н , %	30,86±4,28	28,47±3,48	>0,05
ИП ДАД _н , мм рт.ст. • ч	71,16±6,49	60,56±5,96	>0,05
ВАР САД _д , мм рт.ст.	17,58±1,98	12,15±1,62	<0,05
ВАР ДАД _д , мм рт.ст.	10,34±1,69	9,23±1,55	>0,05
ВАР САД _н , мм рт.ст.	16,54±1,82	12,02±1,68	<0,05
ВАР ДАД _н , мм рт.ст.	10,69±1,72	9,54±1,67	>0,05
СИ САД, %	8,45±0,42	11,74±0,28	<0,01
СИ ДАД, %	14,42±0,84	15,02±0,73	>0,05

Примечание: ИП — индекс площади; p — достоверность различий по сравнению с исходными данными.

реактива Endothelin (1-21) производства фирмы “Biomedica Gruppe” (Австрия). Оценка содержания метаболитов NO в сыворотке крови проводилась колориметрическим методом с помощью реактива Грейса.

Исследование являлось открытым, последовательным с титрованием дозы. После проведения предусмотренного протоколом обследования всем пациенткам назначался рилменидин (Альбарел, ЭГИС ОАО, Венгрия). Стартовая доза составляла 1 мг/сут. однократно, при недостаточном антигипертензивном эффекте дозу препарата увеличивали до 2 мг/сут.

Для статистического анализа результатов исследования использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США). Обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической величины и среднеквадратического отклонения. Оценку значимости различий двух независимых и зависимых совокупностей выполняли с помощью критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование завершили все 27 больных АГ I ст., СД-2 с ВО. На фоне 6-месячной терапии рилменидином нежелательных побочных эффектов, связанных с назначением препарата, не зарегистрировано.

Динамика показателей СМ на фоне 6-месячной терапии представлена в таблице 1 и свидетельствует о высокой эффективности рилменидина. Прием

препарата в дозе 1 мг/сут. сопровождался достижением целевого уровня АД у 77,8% больных.

На фоне приема рилменидина установлено достоверное снижение САД₂₄, САД_д, САД_н на 10,6%, 12,1% и 7% соответственно ($p < 0,001$). Данные изменения сопровождались достоверным регрессом «показателей нагрузки», о чем, в частности, свидетельствует динамика среднесуточного ИБ САД, который уменьшился на 42,6% по сравнению с исходным значением ($p < 0,001$).

В ходе исследования у пациенток с АГ I ст., СД-2 и ВО ВАР САД_д снизилась на 5,43 мм рт.ст., а САД_н — на 4,52 мм рт.ст. ($p < 0,05$).

Терапия сопровождалась достоверным снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС) с $85,24 \pm 4,78$ уд/мин. до $72,32 \pm 4,24$ уд/мин. ($p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют, что проводимое лечение сопровождалось достоверным повышением суточного индекса (СИ) САД на 3,29 мм рт.ст. ($p < 0,01$). У пациенток с исходно нормальным значением СИ САД на фоне терапии рилменидином отмечено сохранение достаточного уровня АД в ночное время. Указанные изменения сопровождались ростом числа лиц с нормальным суточным ритмом («dipper») с 49,3% до 74,2%.

Многофакторная терапия рилменидином и аторвастатином дала хороший гипополипидемический эффект. Показатели ОХС снизились на 27% с

5,79±0,60 ммоль/л до 4,23±0,38 ммоль/л ($p<0,05$); ЛНП на 36% — с 3,05±0,27 ммоль/л до 1,95±0,32 ммоль/л ($p<0,01$); ТГ на 24% — с 2,13±0,20 ммоль/л до 1,59±0,18 ммоль/л ($p<0,05$), что сопровождалось достоверным регрессом коэффициента атерогенности на 33,7% ($p<0,05$).

Учитывая отсутствие установленных четких биохимических норм и диагностических критериев нарушения функции эндотелия, содержание ЭТ-1 и NOп исследовали в сравнительном аспекте. Контрольную группу (КГ) составили 15 женщин соответствующего возраста, у которых при повторных измерениях АД по методу Короткова показатели АД не превышали 140/90 мм рт.ст., а при клиничко-лабораторных и инструментальных методах обследования не было выявлено признаков нарушения углеводного обмена и наличия других компонентов метаболического синдрома. Отсутствие приема каких-либо лекарственных средств являлось необходимым условием включения в данную группу.

При исследовании оксидпродуцирующей функции эндотелия установлено достоверное снижение уровня NOп в сыворотке крови пациенток с СД-2, ВО и АГ I ст. — 19,02±0,53 мкмоль/л по сравнению с КГ — 23,57±0,12 мкмоль/л ($p<0,01$). Дефицит NOп у больных АГ I ст., СД-2 с ВО сочетался с достоверно более высоким содержанием ЭТ-1 — 2,13±0,44 фмоль/л по сравнению с аналогичным показателем у женщин КГ — 0,89±0,32 фмоль/л ($p<0,01$).

Снижение АД и благоприятные изменения в липидном спектре на фоне применения рилменидина сопровождалось уменьшением активности ЭТ-1 на 50% ($p<0,05$), а концентрация NOп увеличилась на 9,7% ($p<0,05$) (рисунок 1).

За период наблюдения не отмечено отрицательного влияния рилменидина на состояние углеводного обмена.

Таким образом, терапия рилменидином у женщин, больных АГ I ст., СД-2 с ВО сопровождается

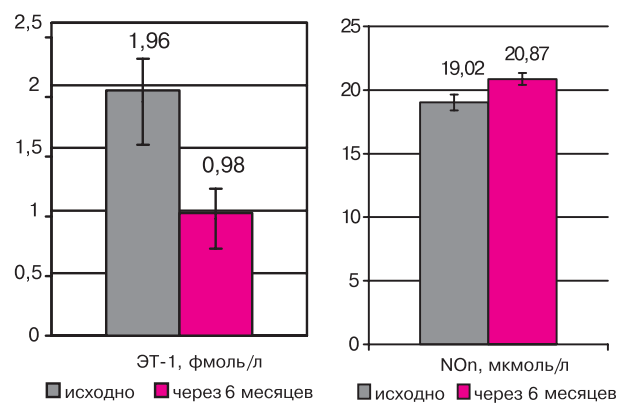


Рис. 1 Динамика активности ЭТ-1 и NOп на фоне терапии рилменидином.

достоверным снижением АД. Хороший антигипертензивный эффект дополняется положительным влиянием на функциональное состояние эндотелия, о чем свидетельствует динамика биохимических маркеров ЭД.

Выводы

Терапия рилменидином в течение 6 месяцев сопровождалась эффективной коррекцией суточного профиля АД у женщин с АГ I ст., СД-2 и ВО: снижение среднесуточного, ночного и дневного САД, уменьшение «показателей нагрузки» САД, ЧСС. На фоне лечения препаратом наблюдается рост СИ САД, что привело к увеличению числа больных с восстановленной двухфазностью СР АД.

Препарат не обладает отрицательным воздействием на параметры углеводного обмена.

Терапия рилменидином сопровождается положительным воздействием на состояние эндотелий-зависимых механизмов регуляции сосудистого тонуса, о чем свидетельствует динамика биохимических маркеров ЭД (NO и ЭТ-1); это служит дополнительным основанием для использования препарата с целью коррекции АГ у лиц с СД-2 и ВО.

Литература

- Stengard JN, Tuomslehto J, Pekkanen J, et al. Diabetes mellitus impaired glucose tolerance and mortality among elderly men: the Finnish Cohorts of seven countries study. *Diabetologia* 1992; 35: 760-5.
- Stamler I, Vaccaro O, Neaton ID. 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.
- Адашева Т.В., Демичева О.Ю. Метаболический синдром — основы патогенетической терапии. *Леч врач* 2003; 10: 24-8.
- Задонченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. и др. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии. *Cons med* 2004; 6(9): 663-8.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Артериальная гипертензия и сахарный диабет. Москва ООО «Мед информ агентство» 2006; 344 с.
- Метаболический синдром: пособие для терапевтов и кардиологов [под ред. Е.И. Соколова]. Москва РКИ Соверо пресс 2005; 48 с.
- Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *РМЖ* 2001; 2: 50-6.
- Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Смагина Л.В. Моксонидин в коррекции метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом типа 2, ассоциированным с артериальной гипертензией. *Артер гипертензия* 2004; 10(2): 104-9.
- Диденко В.А. Метаболический синдром: история вопроса и этиопатогенез. *Лабор мед* 1999; 2: 49-56.
- Маколкин В.И. Возможно ли применение β-адреноблокаторов при артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа? *РМЖ* 2005; 13(11): 732-5.
- Ярек — Мартынова И.Р., Шестакова М.В. Сахарный диабет и эндотелиальная дисфункция. *Сахарный диабет* 2004; 2: 48-52.
- Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий

- при артериальной гипертензии: методы коррекции. Фарма-тека 2004; 6: 41-9.
13. Демидова Т.Ю., Аметов А.С. Рациональная терапия кардиальной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа: пособие для врачей. Москва 2005; 32 с.
 14. Vane JR, Anggard EE, Botting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium. N Engl J Med 1990; 323: 27-36.
 15. Шестакова М.В., Северина А.С. Эндотелиальная дисфункция, система ангиогенеза и система гемостаза. Москва 2005; 26 с.
 16. Шестакова М.В., Дедов И.И. Диабетическая нефропатия: механизмы развития, клиника, диагностика, лечение: пособие для врачей. Москва 2003; 73 с.
 17. Александров А.А. Сахарный диабет — болезнь «взрывающихся» бляшек. Cons med 2001; 3(10): 464-8.
 18. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома? РМЖ 2001; 9(2): 88-90.
 19. Britten M, Schuchinger V. The role of endothelial function for is chemic manifestations of coronary atherosclerosis. Herz 1998; 23(2): 97-105.
 20. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Смагина Л.В. Перспективы влияния гипотензивной терапии на патогенетические механизмы синдрома инсулинорезистентности. Пробл эндокрин 2005; 51(1): 35-40.
 21. Балаболкин М.И. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом. Генетические аспекты и особенности терапии: пособие для врачей. Москва 2003; 68 с.
 22. Родбард Х.Е. Нарушения липидного обмена при сахарном диабете: современные концепции и лечение. Сах диабет 2004; 2: 20-2.
 23. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Статины, эндотелий и сердечно-сосудистый риск. РМЖ 2001; 9(9): 352-4.
 24. Соболева Г.Н., Рогоза А.Н., Шумилина М.В. и др. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: вазопротективные эффекты β -блокаторов нового поколения. РМЖ 2001; 9(18): 754-7.
 25. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии. Cons med 2005 (приложение №1): 3-6.
 26. Небиеридзе Д.В. Дисфункция эндотелия и ее коррекция при артериальной гипертензии. РМЖ 2006; 14(2): 127-32.
 27. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Москва 1999; 234 с.

Поступила 07/11-2007

Эффективность и безопасность фиксированной комбинации малых доз периндоприла/индапамида у пациентов с артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики (многоцентровое, открытое, проспективное исследование СТРАТЕГИЯ)

Т.В. Мартынюк, И.П. Колос, И.Е. Чазова от имени группы соисследователей программы СТРАТЕГИЯ*

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса. Москва, Россия

Effectiveness and safety of a fixed, low-dose perindopril/indapamide combination in patients with arterial hypertension: real-world clinical practice data (STRATEGY, a multi-center, open, prospective study)

T.V. Matrynyuk, I.P. Kolos, I.E. Chazova, on behalf of STRATEGY* Working Group co-investigators

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

Цель. Изучить роль низкодозовой фиксированной комбинации периндоприл/индапамид в лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и недостаточным контролем артериального давления (АД).

Материал и методы: 1726 больных АГ и недостаточным контролем АД были разделены на 3 подгруппы: I составили пациенты с впервые выявленной АГ (n=598, 37%), II – пациенты, у которых предшествующая терапия была заменена на Нолипрел® (n=582, 35%) и III – пациенты, у которых к антигипертензивной терапии присоединяли Нолипрел® (n=458, 28%). Решение о распределении пациентов на подгруппы принимал лечащий врач. Всем пациентам назначали Нолипрел®, через 1 месяц при неэффективности лечения доза препарата удваивалась (Нолипрел® форте). Эффективность лечения оценивали по результатам офисного измерения АД исходно, через 1 и 4 месяца лечения. В 14 клинических центрах (n=280) более подробно изучали безопасность и эффективность лечения: на 1 и 3 визитах дополнительно выполняли суточное мониторирование АД (СМАД) и биохимический анализ крови.

Результаты. Через 4 месяца лечения в целом по группе и при подгрупповом анализе отмечалось достоверное и клинически значимое снижение САД и ДАД как по данным офисного измерения, так и по данным СМАД. Терапия Нолипрелом®/Нолипрелом® форте была безопасной и прекрасно переносилась пациентами.

Заключение. Применение фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов (Нолипрел®/Нолипрел® форте) позволяет эффективно и безопасно снижать АД у пациентов с недостаточным контролем АД. Назначение Нолипрела® существенно снижает АД до целевых цифр не только при впервые выявленной АГ, но и при неэффективности ранее назначенной антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, низкодозовая фиксированная комбинация, Нолипрел®.

Aim. To study the role of fixed, low-dose perindopril/indapamide combination in the treatment of patients with arterial hypertension (AH) and inadequate blood pressure (BP) control.

Material and methods: In total, 1726 AH patients with inadequate BP control were divided into three subgroups: I – patients with first-diagnosed AH (n=598, 37%), II – patients whose previously taken antihypertensive agent was changed to Noliprel® (n=582, 35%), and III – patients receiving previous antihypertensive therapy and

©Коллектив авторов, 2007
e-mail: docsn173@yandex.ru
Тел.: (495) 414-64-50, 414-63-25

Noliprel® (n=458, 28%). Subgroups were formed by the doctors. All participants were administered Noliprel®; the dose was doubled if one-month treatment was ineffective (Noliprel® forte). Therapy effectiveness was assessed by office BP measurement at baseline, after 1 and 4 months of the treatment. At 14 clinical centers (n=280), more detailed investigation of treatment safety and effectiveness was performed, including 24-hour BP monitoring (BPM) and blood biochemical analysis at visits 1 and 3.

Results. After 4 months of treatment, in the whole group and in subgroups, systolic and diastolic BP levels were significantly reduced, according to office measurement and 24-hour BPM. Noliprel®/Noliprel® forte therapy was safe and well tolerated by the patients.

Conclusion. Fixed combination of antihypertensives (Noliprel®/Noliprel® forte) effectively and safely reduced BP in patients with uncontrolled AH. Noliprel® therapy was associated with target BP level achievement not only in first-diagnosed AH, but also in case of ineffective previous antihypertensive treatment.

Key words: Arterial hypertension, fixed, low-dose combination, Noliprel®.

Введение

В настоящее время получены убедительные данные о снижении сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) на фоне постоянного приема антигипертензивных препаратов (АГП) [1]. В ряде исследований показано снижение количества фатальных и нефатальных инсультов при лечении ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), диуретиками (Д) и особенно их комбинацией у больных с повышенным и нормальным уровнем артериального давления (АД) [2-4]. Такой эффект давления некоторые исследователи объясняют особым влиянием ИАПФ на сосудистую стенку. Были высказаны предположения, что препараты этой группы препятствуют ремоделированию сосудистой стенки, уменьшают дисфункцию эндотелия, количество коллагена в стенке сосудов. В соответствии с последней версией Национальных рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению АГ [5] на старте лечения больных АГ с успехом может использоваться низкодозовая комбинированная терапия, позволяющая не только добиться достижения целевого уровня АД, но свести к минимуму количество возможных побочных эффектов. Переносимость АГП и приверженность больных назначенной терапии – второй важный аспект лечения больных АГ. Среди преимуществ фиксированных низкодозовых комбинаций следует отметить простоту назначения и титрования дозы; растущую приверженность пациентов лечению; потенцирование антигипертензивного эффекта лекарственных препаратов, входящих в комбинированную таблетку; увеличение числа больных, реагирующих на назначение лекарственной формы за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта входящих в нее компонентов; уменьшение частоты побочных эффектов в связи с небольшой дозой входящих в состав таблетки препаратов и их взаимной нейтрализацией; уменьшение стоимости лечения за счет того, что цена комбинированных препаратов ниже, чем стоимость отдельно назначенных лекарств [6-7]. Более детальная информация по преимуществу такого терапевтического подхода будет доступна после завершения исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in

Patients Living with Systolic Hypertension) [8], сравнивающего влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость (ССЗ) и смертность фиксированной комбинации ИАПФ с антагонистом кальциевых каналов (АК) или Д.

Несмотря на большую распространенность комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ), данные об эффективности, безопасности низкодозовых фиксированных комбинаций АГП и их влиянии на прогноз немногочисленны и получены в результате проведения разрозненных, небольших по объему исследований. Остается неопределенной роль низкодозовых фиксированных комбинаций АГП по сравнению с традиционным подбором АГП, в связи с чем настоящая работа представляется весьма актуальной.

Цель исследования СТРАТЕГИЯ (Сравнительная программа по оценке эффективности нолипрела у пациентов с артериальной гипертензией с недостаточным контролем артериального давления) заключалась в определении роли низкодозовой фиксированной комбинации периндоприла/индапамида в лечении пациентов с АГ и недостаточным контролем АД.

Материал и методы

Длительность наблюдения за пациентами с момента включения в условия обычной клинической практики составила 4 месяца.

Длительность периода включения пациентов – 1-2 месяца, в течение которых врачи общей практики и кардиологи осуществляли случайный отбор больных с распределением в одну из 3 подгрупп:

Подгруппа I: стартовая терапия низкодозовой комбинацией периндоприла/индапамида у пациентов с впервые выявленной АГ;

Подгруппа II: оптимизация лечения больных, не реагирующих на терапию, либо имеющих побочные эффекты назначенной терапии. Эти пациенты вместо предшествующей терапии начнут лечение низкодозовой комбинацией периндоприла/индапамида;

Подгруппа III: оптимизация лечения у пациентов, принимающих АГП, но не достигших целевого уровня АД. В последнем случае низкодозовая комбинация периндоприла/индапамида присоединялась к предшествующей терапии.

Детальную медицинскую анкету, включая опросник на стресс-индуцированную АГ, заполняли работающие пациенты при включении в исследование. Мониторинг и оцен-

ка лечения осуществлялись по решению лечащего врача. Специальные визиты не были предусмотрены протоколом.

Исследуемая популяция. В исследование были включены 1726 больных, находящихся под наблюдением врачей общей практики и кардиологов, которые назначали пациентам с АГ > 18 лет низкодозовую комбинацию периндоприла/индапамида (Нолипрел®, Лаборатории Сервье, Франция). Из общей популяции 280 пациентов были включены в субисследование в 14 клинических центрах (Москва, Екатеринбург, Казань, Саратов, Уфа, Красноярск, Санкт-Петербург, Томск, Челябинск, Краснодар, Нижний Новгород, Самара, Ярославль, Рязань), в рамках которого пациентам дополнительно на 1 и 3 визитах выполняли суточное мониторирование АД (СМАД) и биохимический анализ крови.

Критерии включения: возраст > 18 лет и повышенное АД, определяемое при уровне 140 мм рт.ст. < систолическое АД (САД) < 180 мм рт.ст. и/или 90 мм рт.ст. < диастолическое АД (ДАД) < 110 мм рт.ст.

Критериями исключения служили: возраст < 18 лет, беременность, кормление грудью, аллергические реакции, связанные с периндоприлом или ИАПФ, гиперчувствительность к сульфонидам, тяжелые ССЗ: стенокардия III-IV функциональных классов по классификации Канадской ассоциации кардиологов, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность (СН), острый инфаркт миокарда (ИМ) или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в течение последних 6 месяцев, сахарный диабет 1 типа (СД-1) или декомпенсированный СД-2, вторичные АГ (реноваскулярная, феохромоцитома, болезнь Иценко-Кушинга, тиреотоксикоз и др.), тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/час), потребность в гемодиализе, тяжелые нарушения функции печени (превышение уровня трансаминаз в ≥ 2 раз нормальных значений), регулярное использование нестероидных противовоспалительных препаратов, кортикостероидов (за исключением ингаляционных форм), транквилизаторов, онкологические заболевания.

Критерии оценки:

- нормализация АД: достижение целевых уровней АД – САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст.;
- оптимальный контроль АД будет достигнут, если в результате лечения САД снижается более чем на 10 мм рт.ст., ДАД – более чем на 5 мм рт.ст., побочные эффекты отсутствуют.

Перед включением в исследование у всех больных собирали анамнез жизни и заболевания, факторы риска (ФР); отмечали демографические особенности (возраст, пол), проводили физикальное обследование, трехкратное ручное измерение АД методом Короткова, после чего больных определяли в одну из 3 подгрупп наблюдения. В клинических центрах, включенных в субисследование, больным проводили СМАД и биохимический анализ крови с определением уровней креатинина, калия, натрия, аспарагиновой и аланиновой трансаминаз (АСТ и АЛТ), глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ). На визите включения указывалась предшествующая АГТ, ее побочные эффекты. Работающие больные на визите включения заполняли опросники на стресс-индуцированную АГ.

Через 1 месяц после включения в исследование на 2 визите больным трехкратно измеряли АД методом Короткова, отмечали основные события – госпитализация, прекращение лечения, смерть и побочные эффекты. Пациентам, не достигшим целевого уровня АД, вместо Нолипрела® назначали Нолипрел® форте на период длительностью 3 месяца.

На визите 3 (4 месяц наблюдения) для оценки эффективности проводимой терапии проводили ручное измерение АД, а также указывали основные события: госпитализация, прекращение лечения, смерть и побочные эффекты с целью оценки переносимости назначенной терапии. В рамках субисследования повторяли СМАД, биохимический анализ крови с определением содержания креатинина, калия, натрия, АСТ и АЛТ, глюкозы, ОХС, ТГ. В заключение визита рекомендовали лечение.

Результаты

В исследовании приняли участие 1726 пациентов.

Все пациенты были разделены на 3 подгруппы: подгруппа I (n=598, 37%) – начата терапия Нолипрелом® у пациентов с впервые выявленной АГ, подгруппа II (n=582, 35%) – перевод на Нолипрел® при непереносимости/неэффективности применяемой терапии, подгруппа III (n=458, 28%) – присоединение к АГТ Нолипрела®. Исходные параметры представлены в таблице 1.

Во II подгруппе больше половины пациентов ранее принимали ИАПФ±Д, у каждого десятого была неэффективна монотерапия β -адреноблокатором (β -АБ), Д или АК (рисунок 1).

В III подгруппе Нолипрел® чаще присоединяли к β -АБ, АК или к уже проводимой комбинированной терапии (КТ) (рисунок 2).

По данным регистрации офисного АД в целом по группе отмечалось достоверное и клинически значимое снижение САД и ДАД уже через 1 месяц от начала лечения Нолипрелом® (2 визит). Через 4 месяца терапии Нолипрелом®/Нолипрелом® форте целевые уровни САД (< 140 мм рт.ст.) и ДАД (< 90 мм рт.ст.) по результатам измерения офисного АД были достигнуты у 79% и 87% пациентов, соответственно (таблица 2).

При подгрупповом анализе установлено достоверное и клинически значимое снижение офисного САД и ДАД у пациентов с впервые выявленной АГ (таблица 3), после замены малоэффективной терапии на Нолипрел®/Нолипрел® форте (таблица 4) и при присоединении Нолипрела® к проводимой терапии – подгруппа III (таблица 5).

В целом по группе также выявлено достоверное и клинически значимое снижение САД и ДАД по данным СМАД (таблица 6). Через 4 месяца оптимизации лечения достоверно снизились средние значения АД за сутки, в дневные и ночные часы, существенно уменьшалась нагрузка давлением (ИБ) САД и ДАД, увеличивалась до нормальных значений степень ночного снижения (СНС) САД.

Оптимизация АГТ в условиях реальной клинической практики была не только эффективна, но и безопасна. Через 4 месяца лечения клинически незначимо, но достоверно снизились уровни натрия, калия, АСТ, АЛТ, кроме того, существенно понижалась концентрация ОХС и ТГ крови (таблица 7). Уровень креатинина и глюкозы крови имел тенденцию к

Таблица 1

Исходная характеристика

Показатель	Подгруппа I	Подгруппа II	Подгруппа III	I и II	II и III	I и III
Пол, м/ж (%)	47/53	31/69	35/65	p<0,001	p>0,05	p<0,001
Рост, м	1,7±0,1	1,67±0,1	1,67±0,1	p<0,001	p>0,05	p<0,001
Вес, кг	81,1±14,3	80,5±13,4	82,1±14,1	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ИМТ, кг/м ²	28,16±4,5	28,85±4,6	29,28±4,5	p<0,01	p>0,05	p<0,001
Длит. АГ, лет	3,93±4,1	8,15±5,8	10,8±7,2	p<0,001	p<0,001	p<0,001
САД ср., мм рт.ст.	155±25	157±14	163±14	p>0,05	p<0,001	p<0,001
ДАД ср., мм рт.ст.	93±8	93,6±8,2	94,8±8,3	p>0,05	p>0,05	p<0,01
ЧСС, уд/мин	75,1±8,2	74,6±8,5	73,6±9,7	p>0,05	p>0,05	p<0,01
ГЛЖ, %	61	81	89	p<0,001	p<0,001	p<0,001
МАУ, %	9	16	26	p<0,01	p<0,01	p<0,001
АСБ, %	18	45	57	p<0,001	p<0,01	p<0,001
ОНМК/ТИА, %	3	10	15	p<0,001	p<0,05	p<0,001
ИМ, %	2	4	15	p<0,05	p<0,001	p<0,001
ХСН, %	4	16	33	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ПХ, %	1	2	3	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Кровоизл.гл.дно, %	6	9	14	p>0,05	p<0,05	p<0,001
СД, %	4	8	14	p<0,01	p<0,05	p<0,001
НТГ, %	7	15	15	p<0,001	p>0,05	p<0,001
Глик. натошак, %	3	9	7	p<0,001	p>0,05	p<0,05
Курение, %	41	30	33	p<0,001	p>0,05	p<0,05

Примечание: ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка, МАУ – микроальбуминурия, АСБ – атеросклеротическая бляшка, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХСН – хроническая СН, ПХ – перемежающаяся хромота, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела.

уменьшению, но различия не достигали достоверных значений.

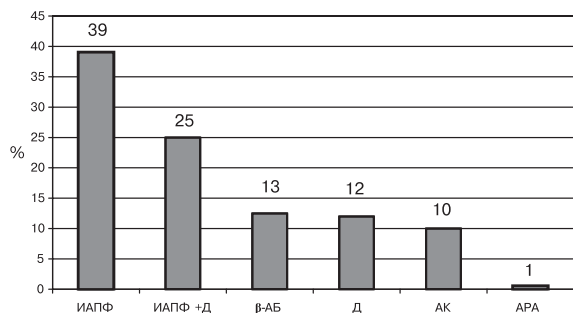
Лечение Нолипрелом® хорошо переносилось больными. За время наблюдения нежелательные явления имели место у 1-3%; преждевременно завершить исследование по их причине потребовалось лишь у 1% пациентов. Подавляющее большинство больных и врачей оценили переносимость Нолипрела®/Нолипрела® форте как отличную и хорошую (таблица 8). После завершения исследования, в связи с хорошими эффективностью, безопасностью и переносимостью лечения, предложенного в рамках исследования, 96% пациентам врачи рекомендовали продолжить прием Нолипрела®/Нолипрела® форте.

Обсуждение

Было выполнено многоцентровое, открытое, проспективное исследование по изучению роли низкодозовой фиксированной комбинации периндоприла/индапамида у больных АГ и недостаточным

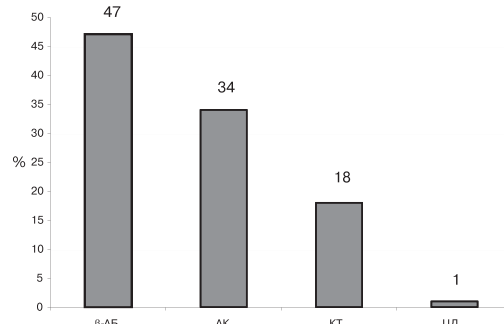
контролем АД. Полученные результаты показывают, что Нолипрел®/Нолипрел® форте позволяют эффективно и безопасно снижать АД у пациентов с недостаточным контролем АД. Назначение Нолипрела® позволяет существенно снизить АД до целевых уровней не только при впервые выявленной АГ, но и при неэффективности ранее назначенной АГТ.

Полученные данные соответствуют результатам российского, открытого, многоцентрового, несравнительного исследования НОКТИОРН (Оценка эффективности и безопасности Нолипрела и Коррекция сердечно-сосудистого риска благодаря обучению пациентов с эссенциальной и артериальной гипертензией) [11], в котором участвовали 1195 пациентов из разных регионов России. При лечении Нолипрелом® в течение года произошло существенное снижение АД (целевых уровней АД достигли 76,2% больных); при этом отмечено снижение суммарного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения за счет интегрального подхода к ле-



Примечание: АРА – антагонист рецепторов к ангиотензину II.

Рис. 1 Исходная лекарственная терапия в подгруппе II.



Примечание: ЦД – препарат центрального действия.

Рис. 2 Исходная лекарственная терапия в подгруппе III.

Таблица 2

Офисное АД по данным регистрации в целом по группе

	Визит 1	Визит 2	Визит 3	I и II	II и III	I и III
САД ср., мм рт.ст.	158±19	141±14	131±11	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
ДАД ср., мм рт.ст.	94±8	86±8	81±6	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
ЧСС, уд/мин	75±9	72±7	70±6	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001

Таблица 3

Офисное АД в подгруппе I

	Визит 1	Визит 2	Визит 3	I и II	II и III	I и III
САД ср., мм рт.ст.	155±25	136,4±12,4	127,5±9,9	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ДАД ср., мм рт.ст.	93±8	84,3±7,5	79,8±5,8	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ЧСС, уд/мин	75,1±8,2	72,2±6,3	70,5±5,8	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Таблица 4

Офисное АД в подгруппе II

	Визит 1	Визит 2	Визит 3	I и II	II и III	I и III
САД ср., мм рт.ст.	157±14	141±14,2	131,1±11	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ДАД ср., мм рт.ст.	93,6±8,2	86,3±8,6	81,3±6,48	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ЧСС, уд/мин	74,6±8,5	72,1±7,4	70,7±5,9	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Таблица 5

Офисное АД в подгруппе III

	Визит 1	Визит 2	Визит 3	I и II	II и III	I и III
САД ср., мм рт.ст.	163±14	145,7±15,3	133,7±12	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ДАД ср., мм рт.ст.	94,8±8,3	87,3±8,3	82,6±7,1	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ЧСС, уд/мин	73,6±9,7	71,1±7,8	69,1±6,6	p<0,001	p<0,001	p<0,001

чению — назначение Нолипрела® совместно с обучающей программой по коррекции сопутствующих ФР в реальной поликлинической практике.

Полученные результаты согласуются с данными таких крупных исследований как PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) и ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm), в которых было получено клинически значимое снижение АД при назначении периндоприла [2,9]. Достоверное снижение САД и ДАД отмечено уже через 4 недели приема Нолипрела® с продолжением снижения к 4 месяцу исследования. Клинически и статистически значимое снижение АД на приеме у врача и по данным СМАД зафиксировано как в целом по группе, так и во всех 3 подгруппах. После 2 визита (через 4 недели лечения) в целом по группе снижение САД и ДАД < 140/90 мм рт.ст. отмечалось у 45% и 59% соответственно, тогда как через 16 недель у 79% и 87% пациентов, соответственно. У больных с впервые выявленной АГ (подгруппа I) САД через 16 недель лечения снизилось со 155±25 мм рт.ст. до 127,5±9,9 мм рт.ст. (p<0,05), а ДАД — с 94±8 мм рт.ст. до 81±6 мм рт.ст. (p<0,05). Во II подгруппе, после замены неэффективной ранее АГТ, САД с исходных 157±14 мм рт.ст. снизилось до 131,1±11 мм рт.ст. (p<0,05), а ДАД с 93,6±8,2 мм рт.ст. до 81,3±6,48 мм рт.ст. (p<0,05). Присоединение Нолипрела® к уже проводимой терапии в III самой тяжелой подгруппе пациентов, позволило снизить САД со 163±14 мм рт.ст. до 133,7±12 мм рт.ст. (p<0,05), а ДАД с 94,8±8,3 мм рт.ст. до 82,6±7,1 мм рт.ст. (p<0,05). По данным СМАД через 16 недель лечения отмеча-

лось статистически достоверное и клинически значимое снижение САД и ДАД за сутки, в дневные и ночные часы, снижение до нормальных значений ИВ САД и ДАД, нормализация показателей СНС для САД и ДАД.

В отличие от других исследований, изучавших эффективность и безопасность низкодозовых фиксированных комбинаций, в настоящей работе впервые проводили сбор и сравнение результатов у трех различных категорий пациентов: при впервые выявленной АГ, при замене ранее неэффективной терапии на Нолипрел® и при присоединении Нолипрела® к малоэффективной АГТ.

Полученные данные согласуются с результатами эпидемиологического исследования [10]. Большинство пациентов до начала терапии Нолипрелом® принимали ИАПФ±Д — 64% vs 70,7% соответственно, β-АБ — 25% vs 26,5% соответственно, и АК — 10% vs 17,7% соответственно. При неэффективности проводимой терапии (подгруппа III) Нолипрел® чаще всего присоединяли к β-АБ (47% пациентов) и АК (34%).

В отличие от результатов других исследований, где монотерапия обычно эффективна примерно у трети пациентов, в настоящей работе увеличение дозы периндоприла/индапамида вдвое потребовалось у 33% включенных в исследование пациентов через 4 недели лечения и почти у половины (47%) через 16 недель лечения, что свидетельствует о высокой эффективности фиксированной комбинации 2 мг периндоприла с 0,625 мг индапамида у больных мягкой и умеренной АГ.

Таблица 6

АД по результатам СМАД в целом по группе

Показатель	Визит 1	Визит 3	1 и 3
САДс., мм рт.ст.	145±14	128±11	p<0,0001
ДАДс., мм рт.ст.	88±10	79±8	p<0,0001
САДд., мм рт.ст.	148±14	131±12	p<0,0001
ДАДд., мм рт.ст.	91±10	81±8	p<0,0001
САДн., мм рт.ст.	135±16	120±14	p<0,0001
ДАДн., мм рт.ст.	82±12	74±32	p<0,0001
СНС САД, %	8±6	10±7	0,0009
СНС ДАД, %	11±8	12±8	0,18
ИБ САД, %	55±32	31±28	p<0,0001
ИБ ДАД, %	51±31	25±23	p<0,0001

Примечание: с. — сутки, д. — день, н. — ночь.

Таблица 7

Биохимические показатели безопасности терапии Нолипрелом®

Показатель	Визит 1	Визит 3	1 и 3
Креатинин, мкмоль/л	87,25±16,39	85,58±15,82	p=0,2
Глюкоза, ммоль/л	5,04±2,4	4,8±0,82	p=0,1
Калий, ммоль/л	4,33±0,57	4,23±0,59	p=0,04
Натрий, ммоль/л	140,2±5,8	139±5,26	p=0,01
АСТ, Ед/л	24±11	22±9	p=0,02
АЛТ, Ед/л	26±11	24±10	p=0,03
ОХС, ммоль/л	5,48±1,05	5,14±0,9	p<0,0001
ТГ, ммоль/л	1,6±0,73	1,49±0,66	p=0,06

Таблица 8

Переносимость лечения Нолипрелом®

Показатель	Визит 2	Визит 3
Нежелательные явления, %	3	1
Преждевременное завершение, %	1	1
Отличная и хорошая переносимость, %	92	96
Присоединение другого препарата, %	4,5	4,1
Замена Нолипрела® на Нолипрел® форте, %	33	47

В настоящей работе прием Нолипрела® больные хорошо переносили. Побочные эффекты, потребовавшие отмены препарата, имели место только у 1% пациентов; отличная и хорошая переносимость лечения наблюдалась после 4 и 16 недель у 92% и 96% пациентов соответственно. Через 16 недель оптимизации АГТ наблюдали снижение уровней креатинина, глюкозы крови, ТГ (различия не достигали достоверных значений). В целом по группе было отмечено достоверное снижение содержания ОХС с $5,48 \pm 1,05$ ммоль/л до $5,14 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,05$). Этот факт, скорее всего, можно объяснить более частым, чем исходно, назначением статинов: 16 пациентов исходно принимали статины и 48 — по окончании исследования, и рекомендациями по изменению образу жизни.

Следует обратить внимание на некоторые методологические аспекты работы, которые нужно учитывать, при интерпретации результатов исследования. По объективным причинам дизайн исследования не предусматривал случайное попадание пациентов в подгруппы, поэтому сравнение результатов лечения между подгруппами не проводили. Исследование было открытым, врач мог самостоятельно корректиро-

вать дозу и само лечение. Основной конечной точкой было достижение целевых уровней АД, в рамках 4-месячного наблюдения; оценить влияние низкодозовой фиксированной комбинации на «жесткие» конечные точки не представлялось возможным, тем не менее, за 4 месяца лечения сколь либо значимые побочные явления или осложнения отсутствовали.

Авторы статьи выражают благодарность группе соисследователей* и всем участникам программы СТРАТЕГИЯ**, а также Олимпиаевой Софии Петровне и Килюковскому Валерию Вольфовичу за помощь в статистической обработке материала.

*Группа соисследователей программы СТРАТЕГИЯ: Архипов М.В. (Екатеринбург), Галявич А.С. (Казань), Довгалевский П.Я. (Саратов), Закирова А.Н. (Уфа), Злодеев К.В. (Красноярск), Иванова Н.В. (Санкт-Петербург), Идрисова Е.М. (Томск), Кузин А.И. (Челябинск), Скибицкий В.В. (Краснодар), Фомин И.В. (Н. Новгород), Хохлунов С.М. (Самара), Якусевич В.В. (Ярославль), Якушин С.С. (Рязань).

**Участники программы СТРАТЕГИЯ из различных городов страны: Архангельск (Марченко Е.А., Баева Т.А., Гринблад М.И., Щербатюк В.Л.), Барнаул (Ярыгина Т.Н.,

Цвет М.А., Панарина Е.В., Черкина Н.А.), Белгород (Перова И.В., Реброва Л.И., Толстая Т.З., Леухина Т.П.), Брянск (Точинин С.П., Ромашкина Л.А., Стешина Т.Э., Красева Л.М.), Владивосток (Максимчук О.В., Хоменко Е.Г., Куницкая Е.Б., Гусева Л.Г.), Владимир (Бурлаков А.Е., Коновалова А.В., Мосина Н.Ю., Ивкова И.А.), Волгоград (Антонова Н.В., Авдеева О.В., Симонова О.С., Жукова О.С., Фарафонтон Т.К., Рогачева Т.А., Кравченко Н.В., Ткаченко Л.И.), Вологда (Широкова С.А., Рюхина Л.П., Рюхина И.Ю., Соколова И.В.), Воронеж (Гамазина А.М., Петрова Е.П., Сапронова Е.Н., Акимова О.В., Полянская Л.П., Проскурякова Е.А., Бабкина Г.А., Тогушова М.С.), Екатеринбург (Козлова М.Л., Кузнецова С.Г., Янчук Е.В., Фомина А.А., Саночкин В.В., Сборщикова О.Ю., Кузнецова Е.С., Голованова О.Е.), Иваново (Рымакова А.И., Старцева Э.И., Дрондина Т.Б., Титова Н.С.), Ижевск (Жирова Т.Г., Зырянова Т.С., Бельтюкова К.К.), Иркутск (Змановская О.Н., Романюк И.Н., Варламова Ю.Г., Фролова Л.Г.), Казань (Сабирова Р.Г., Найденова Е.Н., Суслова Н.А., Клементьева А.Г., Закирова В.А., Салимзянова И.И., Бакирова И.Н., Никитин Н.Е.), Кемерово (Рыжкова О.В., Барбышева И.М., Жмуровская Т.Д., Даменцева Н.В.), Киров (Панкратова А.А., Мальчикова С.В., Юркина Ж.Н., Юркин В.Е.), Краснодар (Чумакова Е.В., Кочегура Е.А., Гущина М.А., Лыкова Ю.В., Волкодав Р.Д., Карпова О.Г., Марченко Е.Н., Герасименко С.А.), Красноярск (Лукиянова Н.А., Ширяев И.В., Горкунова Л.И., Ильюшенко Е.И., Алехина Е.А., Бриль М.Ю., Гамазина Е.Ю., Стрельцова Ю.В.), Курск (Тяпочкина И.Н., Барбышева М.М., Бородин И.Л., Севостьянова А.Л.), Москва (Петренко И.С., Абу-Альджадаель М.М., Залимова Л.А., Павлова Т.С., Турыгин В.С., Когин М.Ю., Бакиева З.А., Телушкина О.И., Луканина О.А., Гончарова М.М., Новицкая Э.Е., Писаренко Е.А., Латынова Л.З., Малюкова Ю.В., Валовьева С.Ю., Егоров И.В., Шаповалова Н.Ю., Железняк Д.И., Шампорова О.Т., Буханько Г.Б., Харламова М.С., Галанина Е.Е., Сафонова А.А., Сычева И.М., Зарубина Н.М., Лерман О.В., Исаева И.А., Яковлева Н.И., Филатова Т.Г., Медведева О.А., Цветкова Л.А., Наумова С.В., Гриднев А.А., Петракова О.А., Скворцова О.В.), Мурманск (Гулина М.С., Назарова Г.А.), г. Н. Новгород

(Дегтярева Т.Ю., Цветова О.В., Шабалина Н.В., Зенькович С.А.), Новокузнецк (Кожевникова Н.В., Алексеева Т.С., Кочуганова И.А., Трофименко Е.В.), Новосибирск-1 (Мануйлова А.А., Король О.С., Казаринова Ю.Л., Белецкая Н.В.), Новосибирск-2 (Могилевец И.В., Гурина И.В., Калугина И.М., Рыскинд В.А.), Омск (Серова Г.В., Никитенко С.А., Алексеенко Л.В., Носова М.Г.), Оренбург (Бугакова Л.М.), Пермь (Балыгина В.Л., Плащевская И.И., Азанова Т.В., Корнилицына Е.Р.), Пятигорск (Тимошенко О.В., Некрасова И.В., Штефа Ю.В., Нефедова Л.А.), Ростов-на-Дону (Киртава Е.В., Скворцов Ю.А., Альникина С.В., Бойченко Ю.М., Белорусов Ю.В., Маренич Л.И., Козюра А.В., Курганская Н.И.), Рязань (Волкова Е.И., Храпкова Н.А., Кленина Л.П., Жестокова Т.В.), Самара (Шанина И.Ю., Орлова Л.А., Березина С.В., Ивахненко О.А., Крюкова М.Л., Куракина Е.А., Осадчук Е.А., Селичева В.И., Мартынов В.К., Калашник И.И., Полесскова Ю.Г.), Санкт-Петербург (Кочканян М.А., Киения Н.И., Бугров В.Ю., Сунчалиева Ф.Д., Сухочева Е.И., Дорогова Т.Е., Ежова О.В., Вахтина И.А., Резник Е.И., Волкова Е.В., Варламова И.А., Барская Е.В., Каипова Н.А., Белова Е.И., Рогожникова Ю.А., Разумовская И.С., Курочкина Н.Г., Птицына М.В.), Саратов (Великанова Е.Е., Лесняк Н.М., Климова Т.В., Рязанова Е.В.), Смоленск (Сидорова С.И., Грязнова Е.В., Никитина О.А., Маликова Е.А.), Ставрополь (Демьянова Н.Г., Козлитина Т.Е., Аганова К.А.-З. Резникова Е.В.), Тамбов (Алешин Ю.В., Неведрова С.Н., Сумкина Е.В., Подугольникова Н.В.), Тверь (Маслова Н.А., Трозак Н.К., Кондрашова М.Е., Таболина Е.Е., Ласкина Ю.В.), Тольятти (Ипатова Г.А., Поцелуева Т.В., Козырева Г.М., Кузнецова О.Д.), Томск (Щегловитова Н.Д., Антипова О.В., Хамидулина Л.И., Бетенекова Н.В.), Тула (Круглова Н.П.), Тюмень (Лебищак Г.П., Костюшина Е.И., Мальковская С.Н., Тюменцева Т.П.), Уфа (Сушкова М.Г., Афонина Н.Ф., Халикова З.В., Давлетова Е.А.), Хабаровск (Маркова И.Ю., Кашенко И.К., Редина А.Б., Грицаева О.А.), Челябинск (Колесников М.К., Романова Е.В., Чимитова Е.Н., Блиновских М.В., Колебина Н.М., Молоканова Е.М., Куликова О.Л., Павлова Е.В., Кузин А.И.), Ярославль (Пугачев С.В., Новикова Е.В., Бровкина О.В., Черневская Е.Н.).

Литература

1. Guidelines Committee. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertension 2007; 25: 1105-87.
2. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-41.
3. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al, HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. Br Med J 2002; 324: 699-701.
4. Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) - major cardiovascular events and stroke in subgroups of patients. Blood Press 2005; 14: 31-7.
5. Всероссийское научное общество кардиологов. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Москва 2004.
6. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. Clin Exp Hypertens 1999; 21: 973-85.
7. Bangalore S, Kamalakkannan G, Panjra G, Messerli FH. Fixed-dose combination improves medication compliance: a meta-analysis. J Clin Hypertens 2006; 8(Suppl A):
8. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. Am J Hypertens 2004; 17: 793-801.
9. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al., ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2005; 366: 895-906.
10. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. РЖЗ 2006; 4(60): 45-50.
11. Оганов Р. Г., Небиеридзе Д. В., Калинина А. М. от имени группы исследователей. Основные результаты многоцентрового исследования НОКТИОРН. Тер архив 2006; 9: 71-5.

Поступила 01/10-2007

Влияние фиксированных комбинаций эналаприла и гидрохлоротиазида на течение артериальной гипертензии. II часть исследования ГАРАНТ

С.А. Шальнова, А.Д. Деев от имени исследователей*

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

Fixed-dose combinations of enalapril and hydrochlorothiazide: effects on arterial hypertension treatment. GARANT Study, Part II

S.A. Shalnova, A.D. Deev, on behalf of the Working Group*

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

Цель. Представить результаты II части образовательного демонстрационного проекта ГАРАНТ по изучению влияния фиксированных комбинаций эналаприла и гидрохлоротиазида на течение артериальной гипертензии (АГ) в реальной практике врача.

Материал и методы. Во II часть исследования были отобраны 3188 пациентов ≥ 18 лет с АГ при уровне артериального давления (АД) $\geq 160/95$ мм рт.ст., а также с изолированной систолической АГ, при условии, что пациент не принимал антигипертензивные препараты или использовал их с недостаточным эффектом. Средний возраст больных составил > 55 лет, анамнез гипертонии ~ 10 лет; практически все имели избыточную массу тела и повышенный уровень общего холестерина (ОХС). У $> 70\%$ больных — гипертрофия левого желудочка, каждый третий страдает заболеванием сердца, и 15,7% перенесли мозговую инсульт. Большинство больных (87,5%) в течение 8 недель получали препарат Энап HL 20, через 2 недели терапии 4,6% потребовался перевод на Энап Н и 7,9% — на Энап HL.

Результаты. Под влиянием терапии систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) снизились через 2 недели до $142,4 \pm 0,3$ мм рт.ст. и $86,4 \pm 0,2$ мм рт.ст. соответственно. Через 8 недель эти параметры составляли $134,5 \pm 0,2$ мм рт.ст. и $82,4 \pm 0,1$ мм рт.ст. соответственно. Частота сердечных сокращений уменьшилась на $5,0 \pm 0,1$ уд/мин. Через 8 недель терапии не было отмечено существенных изменений в концентрации креатинина, тогда как средние уровни глюкозы, ОХС, мочевой кислоты и калия статистически достоверно уменьшились.

Заключение. Эффективность лечения на 8 неделе терапии составила 53%, а доля снизивших САД на 20 мм рт.ст и ДАД на 10 мм рт.ст к концу исследования достигла 86%. Всего было зарегистрировано 223 (6,9%) нежелательных явлений. Полученные результаты позволяют говорить о метаболической нейтральности этой комбинации антигипертензивных препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, клиническая практика, эналаприл, гидрохлортиазид, исследование ГАРАНТ.

Aim. To present the results of the GARANT study, Part II, supported by the Society of Cardiology of the Russian Federation. To study the effects of fixed-dose enalapril and hydrochlorothiazide combinations on arterial hypertension (AH) treatment in real-world clinical practice.

Material and methods. The second part of the study included 3188 patients aged 18 years and above, with blood pressure (BP) level $\geq 160/95$ mm Hg or isolated systolic AH, and without previous effective antihypertensive therapy. Mean age of the participants was > 55 years, AH duration ~ 10 years; almost every subject was overweight or had high total cholesterol (TCH) level. More than 70% of the patients had left ventricular hypertrophy, every third suffered from heart disease, and 15,7% had stroke in anamnesis. Most of the patients (87,5%) received Enap HL 20 for 8 weeks. After 2 weeks of the treatment, 4,6% were switched to Enap H, and 7,9% — to Enap HL.

Results. The treatment was associated with systolic and diastolic BP (SBP, DBP) reduction as early as after the first two weeks: to $142,4 \pm 0,3$ and $86,4 \pm 0,2$ mm Hg, respectively. After 8 weeks, these parameters reached $134,5 \pm 0,2$ and $82,4 \pm 0,1$ mm Hg, respectively. Heart rate decreased by $5,0 \pm 0,1$ bpm. After 8 weeks of the treatment, creatinine level did not change, and mean levels of glucose, TCH, uric acid, and potassium significantly reduced.

Conclusion. After 8 weeks, treatment was effective in 53% of the participants. By the end of the study, SBP decrease

by 20 mm Hg and DBP decrease by 10 mm Hg was observed in 86%. In total, 223 (6,9%) adverse events were registered. The results demonstrated metabolic neutrality of this antihypertensive combination.

Key words: Arterial hypertension, clinical practice, enalapril, hydrochlorothiazide, GARANT Study.

Артериальная гипертония (АГ) остается одной из наиболее актуальных проблем во всем мире, в т.ч. России [1,2]. В настоящее время установлено, что чем выше артериальное давление (АД), тем выше риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО); снижение АД приводит к уменьшению числа этих осложнений [3,4]. Поэтому вопрос контроля АГ (достижение целевых уровней АД) — один из ключевых моментов антигипертензивной терапии. Не секрет, что добиться целевого уровня АД — чрезвычайно трудная задача. Это продемонстрировано многими исследованиями [1,5-7]. Достаточно сказать, что в такой стране как США потребовалось 10 лет, чтобы эффективность лечения в популяции увеличилась с 10% до 20% [8]. Известно, что даже при адекватном контроле смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных АГ выше, чем у лиц, не имеющих повышенного АД [9]. Немалую роль в контроле АД играет приверженность пациентов лечению. В недавно выполненном мета-анализе показано, что плохая приверженность ассоциируется с достоверно более высокой смертностью [10]. Была продемонстрирована зависимость приверженности пациентов лечению от количества принимаемых лекарственных препаратов [11].

Одним из подходов к увеличению приверженности больных АГ терапии является назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов. Известно, что монотерапия эффективна лишь у 30-40% больных мягкой и умеренной АГ [12], поэтому в настоящее время стартовую комбинированную терапию рассматривают как одно из ведущих направлений в лечении АГ [13]. Комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и тиазидного диуретика (тД) является одной из самых распространенных, эффективных и хорошо изученных.

Потенцирование антигипертензивного эффекта и уменьшение нежелательных явлений, удобство приема одной таблетки обуславливают высокую эффективность и безопасность этой фиксированной комбинации. Интерес вызывают образовательные проекты, которые, с одной стороны, представляют реального больного АГ [14,15], с другой — демонстрируют возможности использования уже известных препаратов с доказанной эффективностью в реальной клинической практике.

В статье представлены результаты II части образовательного, демонстрационного проекта ГАРАНТ (Фармакоэпидемиология Артериальной гипертонии в реальной Амбулаторно-поликлини-

ческой практике), проводимого под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов [16].

Программу выполняли при поддержке фармацевтической компании КРКА, Словения.

Материал и методы

В исследовании принимали участие врачи и пациенты из 33 городов России и 99 лечебно-профилактических учреждений. Каждый врач в течение одного дня последовательно включал в исследование всех обратившихся к нему пациентов. Всего ответили на вопросы 9214 пациентов, средний возраст которых составил 54,7 года. Во II часть исследования были отобраны 3188 пациентов ≥ 18 лет с АГ при уровне АД $\geq 160/95$ мм рт.ст., а также с изолированной систолической АГ (ИСАГ) при условии, что больной не принимал антигипертензивные препараты или применял их с недостаточным эффектом. Для женщин детородного возраста предусматривали эффективную контрацепцию. Не включали в исследование пациентов с противопоказаниями к назначению ИАПФ или тД.

Для всех больных перед обследованием заполнялся стандартный вопросник, в котором фиксировались демографические характеристики, анамнез, наличие факторов риска (ФР), текущая терапия, сопутствующие заболевания. До и в момент окончания исследования через 8 недель регистрировались АД, частота пульса и электрокардиограмма (ЭКГ); определялись лабораторные параметры: общий холестерин (ОХС), глюкоза, калий, креатинин, мочевая кислота. Все пациенты на старте получали комбинированный препарат Энап НЛ 20, содержащий 20 мг эналаприла и 12,5 мг гидрохлортиазида. Через 2 недели проводили коррекцию терапии. Тех пациентов, которые не достигли целевого уровня АД, переводили на препарат Энап Н — комбинацию 10 мг эналаприла и 25 мг гидрохлортиазида, тем, у кого АД значительно снизилось назначали Энап НЛ — 10 мг эналаприла и 12,5 мг гидрохлортиазида, остальные продолжали получать исходную комбинацию. Контрольный визит назначался через 8 недель от начала исследования или через 5 — после второго визита (рисунок 1). Закончили исследование 2883 пациента (90,4%).

При статистической обработке результатов использовали систему статистического анализа и извлечения информации — SAS (версия 6.12) [17]. Применяли как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок, квинтилей и ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера).

Результаты и обсуждение

Из 3288 больных, включенных в исследование, 984 — мужчины и 2204 — женщины.

В таблице 1 представлена характеристика больных до исследования. Средний возраст боль-

Таблица 1

Характеристика больных до исследования

	Возраст	ИМТ	САД	ДАД	Длительность АГ	ЧСС
Мужчины	55,0±0,5	28,6±0,2	165,8±0,5	97,7±0,3	9,3±0,2	76,9±0,3
Женщины	58,9±0,2	30,1±0,1	166,0±0,4	96,8±0,2	10,6±0,2	77,2±0,2

ных старше 55 лет. Обращает на себя внимание, что больные ~ 10 лет страдают АГ, и практически все они имеют избыточную массу тела (МТ).

Биохимические параметры исходно, находились в пределах нормальных значений. Лишь средний уровень ОХС составлял 5,6 ммоль/л, что, согласно современным рекомендациям, превышает нормальные значения и определяется как состояние гиперхолестеринемия (ГХС).

При оценке ФР и сопутствующих заболеваний необходимо отметить, что почти четверть всех пациентов курили, > 70% имели гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), каждый третий страдал заболеванием сердца и 15,7% перенесли мозговой инсульт (рисунок 2).

Сравнивая полученные данные с результатами других исследований, касающихся АГ, можно с уверенностью утверждать, что это типичный портрет больного АГ в начале XXI века. Именно такие больные ежедневно приходят на прием к терапевту; следовательно, проблемы, с которыми сталкивается врач, тоже достаточно типичны: пожилой пациент, с длительным анамнезом АГ, отягощенный ФР, нередко имеет ГЛЖ и другую сердечно-сосудистую патологию, иными словами пациент высокого риска.

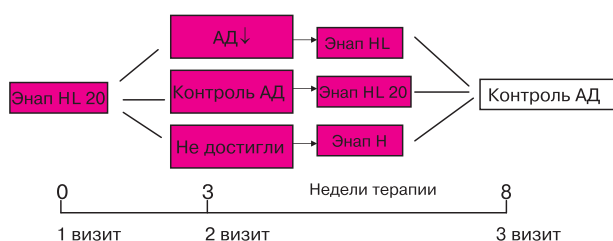


Рис. 1 Схема исследования.

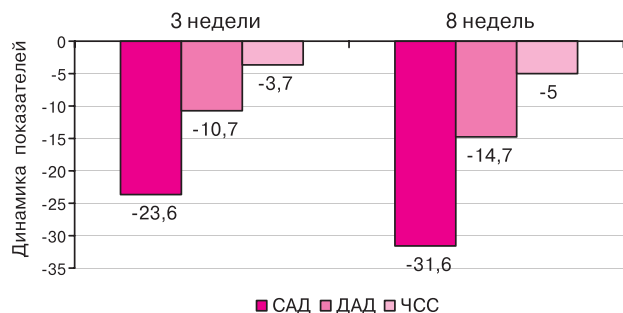
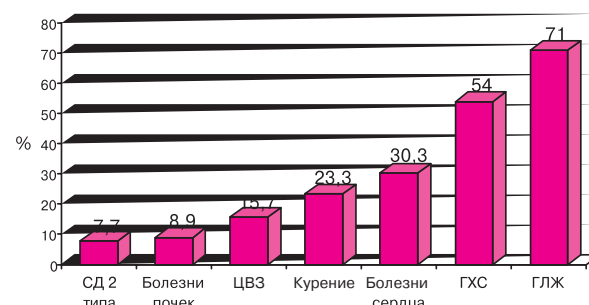


Рис. 3 Динамика АД и ЧСС под влиянием терапии.

Следует отметить, что антигипертензивную терапию получали 73% пациентов: 67,4% мужчин и 75,5% женщин ($p < 0,001$). Более четверти больных не лечились; > 80% пациентов, посетивших врача, осведомлены об опасности АГ [16]. Подобные результаты были получены в других исследованиях, проводимых в условиях реальной практики. В исследовании ПРЕМЬЕРА (ПРЕстарииум у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца – безопасное достижение целевого уровня Артериального давления) антигипертензивную терапию получали ~ 70% больных АГ [14]. В популяции этот показатель еще ниже. По данным эпидемиологического мониторинга лекарственные препараты принимают только 60% больных АГ [18].

Из всех антигипертензивных препаратов, используемых больными до исследования, 41,2% составили ИАПФ, 16,9% – Д, 15,8% – β -адреноблокаторы, 10,9% – антагонисты кальция, 2,8% – препараты центрального действия. Доля фиксированных комбинаций – 12,3%.

Большинство больных (87,5%) в течение всего исследования получали препарат Энап НЛ 20, только 4,6% из них потребовался перевод на Энап Н и 7,9% – на Энап НЛ.



Примечание: СД – сахарный диабет; ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания.

Рис. 2 Основные ФР и сопутствующие заболевания.

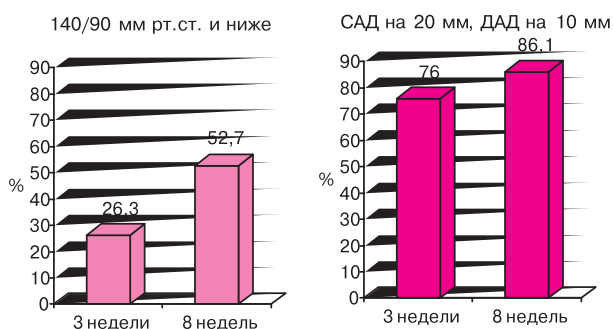


Рис. 4 Эффективность антигипертензивной терапии.

Под влиянием лечения систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) снизились через 2 недели до $142,4 \pm 0,3$ мм рт.ст. и $86,4 \pm 0,2$ мм рт.ст. соответственно ($p < 0,0001$ для САД и ДАД). Через 8 недель эти параметры составляли $134,5 \pm 0,2$ мм рт.ст. и $82,4 \pm 0,1$ мм рт.ст. соответственно ($p < 0,0001$ для САД и ДАД). На рисунке 3 представлена динамика САД, ДАД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). В ходе исследования САД и ДАД снизились на $31,6 \pm 0,3$ мм рт.ст. и $14,7 \pm 0,2$ мм рт.ст. соответственно. Различия статистически значимы ($p < 0,0001$ для САД и ДАД). Учитывая, что исходная ЧСС составляла в среднем 77 уд/мин., уменьшение ЧСС на $5,0 \pm 0,1$ уд/мин. следует считать неплохим результатом; различия высоко достоверны ($p < 0,0001$).

Эффективность лечения на 8 неделе терапии составила 53%, а доля пациентов, снизивших САД на 20 мм рт.ст. и ДАД на 10 мм рт.ст. к концу исследования, достигла 86% (рисунок 4). Всего было зарегистрировано 222 нежелательных явлений у 198 больных (6,2%), из которых 60 связаны с приемом препарата. Из них: 24 случая – кашель, 10 – головная боль, 8 – гипотония, 6 – аллергические реакции, 6 – усталость, слабость, 2 – желудочные симптомы, 4 – другие. Из исследования выбыли 45 пациентов (1,4%).

Следует отметить, что через 8 недель терапии отсутствовали существенные изменения в концентрации креатинина, тогда как средние уровни глюкозы, ОХС и калия снизились статистически значимо. Снижение содержания мочевой кислоты через 8 недель терапии составило $7,6$ ммоль/л ($p < 0,001$), что позволяет говорить о метаболической нейтральности такой комбинации антигипертензивных препаратов (рисунок 5).

Данное исследование является одним из самых крупных по числу включенных пациентов. Следует отметить весьма небольшой процент выбывших – 5,6% ($n=179$).

В отечественной литературе представлены результаты исследований, в которых изучалась эффективность фиксированных комбинаций ИАПФ эналаприла и тД гидрохлортиазида [19,20]. В исследовании с использованием фиксированной комбинации эналаприла (20 мг) и гидрохлортиазида (12,5 мг) у больных умеренной и тяжелой АГ, были показаны высокая антигипертензивная эффективность и хорошая переносимость. Целевого уровня АД в этом

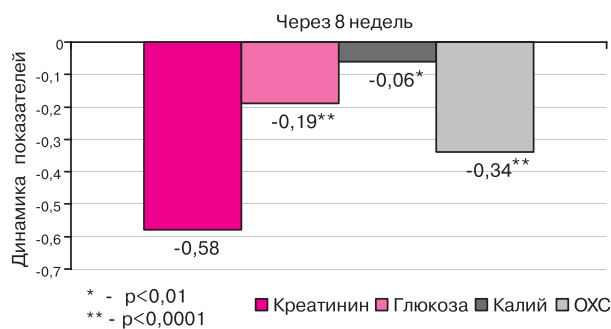


Рис. 5 Динамика биохимических параметров под влиянием терапии.

исследовании через 16 недель достигли 62% больных [19]. В свою очередь, подобные результаты были получены в сравнительном исследовании, проведенном С.Ю.Марцевичем с соавт. 2005 по изучению влияния фиксированных комбинаций эналаприла 10 мг и гидрохлортиазида 12,5 мг (Рениприл ГТ и Ко-Ренитек) у больных мягкой и умеренной АГ.

Эффективность комбинации ИАПФ и тД во многом обусловлена разнонаправленностью их механизмов действия. Д выводят калий, провоцируют развитие гиперурикемии и инсулинорезистентности, активируют ренин-ангиотензиновую систему за счет снижения объема циркулирующей крови. ИАПФ обладают противоположным действием на эти процессы, ограничивая отрицательное влияние тД. Подобное сочетание оказалось весьма рациональным, что подчеркивается во всех, без исключения, современных рекомендациях по лечению АГ.

Таким образом, хорошая эффективность и переносимость фиксированных комбинаций эналаприла и гидрохлортиазида, органопротективное действие, позволяют рекомендовать эти препараты в качестве начальной терапии для лечения больных АГ различной степени тяжести.

Заключение

Данное исследование показало, что, несмотря на назначение антигипертензивной терапии, больные плохо контролируют АД. Больным АГ в амбулаторно-поликлинической практике, для которых характерен пожилой возраст, отягощенность сопутствующей патологией, фиксированная комбинация эналаприла (20 мг) и гидрохлортиазида (12,5 мг) является эффективной в качестве начальной терапии.

Авторы статьи и участники исследования выражают благодарность фармацевтической компании КРКА за спонсорскую поддержку исследования.

***Список участников исследования:** Абакан (Баев В.В., Зубкова И.В., Субраков Г.Е.), Архангельск (Пепельшева Т.А., Смирнова А.Ю., Кулакова О.А., Голубева О.Б., Рослякова Т.А., Апрелькова Е.А., Пышная В.П.), Белгород (Кузнецова О.П., Сальтевская Е.В., Яценко В.М., Красова М.И., Бутенко А.И., Зиза Л.Е., Клименко О.Г., Пригородова Г.В.), Благовещенск (Водопьян А.В., Новгородцева И.А., Марченко И.И., Малышкина Г.П., Зубкова И.А., Будкина О.А., Мироненко Т.С., Землянская Е.А., Хотченкова О.В., Шалашнова Е.Н., Грицаенко Н.В., Котельвова О.А., Скрипкина Е.С., Музыченко Л.В., Зошина Л.В., Гергард М.Я., Карпова Л.А., Третьякова Н.А., Меньшикова И.Г.), В.Новгород (Рафф С.А., Желипова А.А., Левченко Н.А.), Верхняя Пышма (Чижевская Н.А., Грядкина А.В., Раткина И.И., Курус О.С.), Владивосток (Дудкевич А.И., Махно М.С., Круглова О.А., Жукова О.Н., Надейкина З.В., Богданова Е.М., Ермоленко Е.А., Войтенко Е.А., Шиткова Т.М., Лапшина Т.В., Шемякова А.А., Герасимчук М. В., Обитоцкая Л.В., Родина Е.Э., Батуева И.С.), Владимир (Ивкова И. А., Боброва Е. А., Фомин Ю. Ю., Бравкова И. С., Котлова Е. А., Никишина М. В., Большакова Н. П.), Волгоград (Ткаченко Л.И., Никифорова Е.Е., Калмыкова А.Е., Стрелянская А.В., Титовская Н.А., Кравченко Н.В., Дунин В.А., Бормотова Т.А., Сафонова Н.В., Кочкина Т.Г., Реутова Э.Ю., Новикова М.В., Воробьева С.Г., Сукманова Н.В., Миронова Е.Е., Емельянова И.А., Рожковская Е.В., Кузнецова Л.В., Белякова О.И., Нагибекова Г.З., Зюзина Н.Г., Комиссарова И.Д., Чередникова И.В., Новикова Т.И., Посохина И.В., Чекунова Д.А., Володина Т.Н., Петрушенко В.Ю., Ткаченко Л.И., Никифорова Е.Е., Калмыкова А.Е., Стрелянская А.В., Титовская Н.А., Кравченко Н.В., Дунин В.А., Бормотова Т.А., Сафонова Н.В., Кочкина Т.Г., Реутова Э.Ю., Новикова М.В., Воробьева С.Г., Сукманова Н.В.), Екатеринбург (Зверева Д.В., Зотова И.Г., Филимонова Н.А., Баталова Е.А., Гусева Ю.И., Сизикова С.Б., Попова И.С., Мальцева М.А., Шашкина Ю.В., Рябинина А.В., Сидорова Т.Н., Василевская Н.И., Черей Е. И., Алдушина Е. А., Елина Е. Г., Баистракова Т. Н., Башкова Л.П., Искоских М. А., Литвинова И.В., Снетков А.В., Антонова И.А., Сердюк Л.И., Рыжова Е.В., Щербинина И.А., Кордокова В.В., Фоменко Н.В., Наймушина Л.Г., Говорукина Г.Г., Стоптяук Н.А., Кузнецова Е. С., Загайнова А.В., Бабанина Т.В., Валова М.П., Рохлина С.М., Береснева В.И., Щипанова В.М., Жиганова Т.В.), Иваново (Воробьева Г.Г., Митина А.Ю., Григорьева О.К., Антонова Н.В., Наумова Е.В., Вацуро Т.А., Старцева Э.И., Рыманова А.И., Литов С.Ю., Макеева С.И., Магомедова Г.А.), Казань (Шмелева Е.В., Аргакова Г.И., Азизова З.А., Губайдуллина Ю.Р., Касымова З.З., Лотфуллин А.А.), Кемерово (Корнилова Н.В., Лисина С.В., Гаас Н.Г., Ронжина О.А., Иванова И.В.), Красноярск (Гаас Е.Н., Бауман Т.Ю., Гостева Л.М., Елизарьева Т.В., Жилина Г.Е., Иванова И.С., Подлеская Т.И., Апанович И.Е., Букова Т.А., Володина В.Н., Ворошилова И.В., Воскресенская Р.П., Коваль Т. П., Разиновская Н.А., Фатеев В.П., Ковальских Н. Б., Бельская Г. В., Осипкина И. Д., Лешукова Н.С., Бочкарева Н.А., Кулакова Т.Н., Фильберт И.В., Прудникова О.О.), Курган (Фомина Н.В., Акулова О.А., Рыбакова Т.В.), Курск (Гладкова А.Г., Халина О.С., Лионова Е.Н., Павлова И.А., Чернышова Е.В., Челышева Н.А., Акинина О.С., Борзенкова З.Ф., Козакова Т.В., Бобкова А.Ф., Лельчук Н.М., Евдокимова С.В., Прониченко Л.В.), Липецк (Мальцева О.П., Науменкова М.М., Пашина И.Н., Панова Г.Е., Кулькова Т.Н., Осолодченко Н.Н., Марунич Н.А., Самойленко Т.В., Дудинова Т.У., Шостик Г.В.), Москва (Аге-

ева Л.А., Асеева Н.В., Мокроусова А.В., Козлова М.В., Денисова О.Н., Быкова О.В., Ногтева А.С., Николаева А.В., Тарасенко Л.И., Зиминова Л.В., Алехин А.Ю., Скворцова А.А., Нургалиева А.А., Якименко С.Ф., Зубрина Л.Г., Абу-Альджадаэль М.М., Сергина О.М., Шишкина М.Н., Козырина Л.Е., Габалян Э.К., Сдобырева Р.Н., Лиходиевская Е.Н., Гаврилова Л.А., Беляева Е.П., Голунова И.Е., Сафронова М.Н., Малыгина Т.С., Бахтиёрова С.О., Турсунова Н.Э., Береснева М.Б., Майборода Н.М., Алиева Э.А., Цветкова Ю.В., Суворецкая Н.И., Мачулина Л.Ф., Ясиновская Т.И., Рожанская Н.А., Скопина И.Н., Абесадзе Т.К., Агеева И.Г., Андреева Т.В., Трухина Е.А., Дзудцова И.К., Пивоварова Н.Г., Гитолендия Н.М., Мармурова И.В., Володина С.А., Шелегедо Е.Ю., Щербакан Д.Л., Ганяшина В.П., Амичба Г.Н., Бубнов М.Н., Киселёва Т.Г., Клещенко О.А., Мезина Л.Н., Марченко Г.Я., Беда Р.А., Маев Д.Е., Полищук А.Ф., Пышкина Н.В., Денисова Е.В., Дьячкова Н.В., Климанова Л.В., Обухова Л.А., Фадеева С.Б., Ковальчук О.В., Козлова Е.В., Борисова Л.И., Николаева Е.И., Паршина А.В., Алексеева Л.П., Докукина Т.С., Ананьева Т.Н., Лопухова Н., Павлова Т.С., Насырова Р.Р., Михайлова Ю.А., Лопаткина Н.В., Агарков Е.Ф., Микая Н.И., Курдупова Н.А., Лифанова И.Е., Казанцева Г.В., Абдурахманова А.С., Дубовцева В.А., Кособокова О.А., Мухина М.Е., Поляковская Д.А., Камарян В.В., Шейкина Е.В., Григорян Ж.А., Карасева О.Я., Айвазян Э.С., Цокур Е.В., Кудина Е.В.), Мурманск (Алексеева Г.А., Выборнова Т.А., Родионова Е.А., Другова Н.В.), Н.Новгород (Комарова И.Б., Мергазымова Э.И., Романова И.В., Стасюк О.П., Яруничева О.В., Тусеева Н.Б., Шумская Т.А., Жоголева М.В., Аристова И.В., Шестакова М.В., Батракова Л.С.), Новокузнецк (Зеленина Л.В., Алексеева Т.С., Гагаринова Н.Н.), Новосибирск (Бондаренко Л.В., Глазкова О.В., Кнор Г.Г., Мартынова Н.В., Нагих И.П., Герасимова Е. Н., Конева Г.В., Кононова С.В., Смокотина Н.И., Любимцева С.А., Фокина О.В., Кремнева Н.И., Елохина Н.К., Редькина И.Б., Волкова Е.Н., Атаманюк О.С., Мыслина Е.А., Филатова Т. Н., Щелканова Л.П., Мокшанова Л.А., Калугина И.Н., Куликова Г.В., Черноморская Т.Ю., Трубина Е.С., Патрина О.В. Параева Е.М., Белокурова Г.В., Косторнова Ю.В.), Орел (Лунова М.М., Митрошина Т. Н., Чекалина Н. И., Середицкая Ж. Е., Ильина Г. И., Шевченко М.М., Войнова О.Н., Токарева И. В., Баландина Е. А., Зайцева Г. П., Злобина С.С.), Ревда (Гулина Т.Л.), Рязань (Волкова Е.И., Кукалева В.И., Пискунова С.В., Толмачева Е.А., Маркина О.А., Жарикова Л.В., Александрова Н.И., Забелина Е.Р., Чернецкая И.А., Зуева Т.Н., Разина Н.Н.), Санкт-Петербург (Альшеева О.В., Балаева З.В., Гуло О.Г., Кутепов В. Ю., Никитина М.Ш., Оксимец Я. А., Семёнова Н. К., Чехович Н. С., Коваленко Е. Н., Бурмистрова Н.П., Андреева В. Г., Шикунова Р.Ю., Каракозова А.К., Оберемко Г.И., Багрова Н.В., Лесникова Р.И., Будылина Е.Н., Кравцова В.У., Трибун О.Ф., Россолько Л.И., Хеммелис К.В., Фомичева С.К., Новак А.А., Жуковская Л.А., Шабанова И.М., Аверьянова Е.В., Леоненко Р.А., Бонохова С.Л., Анастасидис А.Я., Кедрова С.В., Иванова С.В., Сапежинская С.Л., Осадчая Е.Б., Медянова В.Я., Каливо О.Л., Буренина Н.К., Буренина Н.К., Шапина Л.Н., Романовская Н.Б., Титорова Р.И., Сухочева Е.И., Суркова Е.Г., Царева Г.Я., Тихова Н.Е., Гожиёв М.С., Вениславова Ю.С., Воронов О.Д., Кучумова А.М., Соколова Т.А., Разумная В.Е., Лушенина О.Ю., Рябко Т.И., Ягодина И.В.), Смоленск (Агафонов А. Н., Агафонов И. Н., Куприянова С. М., Сорокина С.Н., Бардаш Г.А., Романова Т.А., Флепченкова Н.Г.), Сыктывкар (Панфилова Н.Л., Нужная Т.Г., Шаршад-

ра Д.Б., Минченкова О.А.), Тверь (Князюк И.Е., Цветкова Е.Г., Останина О.Н., Котикова Г.А., Орлова В.Ф., Васечко Л.Н., Пявка Н.В., Прутенская О.А., Хичева Л.В., Гуреева Л.Н., Патрикеева Е.Ю.), Тюмень (Кузьмина Н.В., Ушакова И.В., Томилова С.В., Гришкевич А.И., Дьяченко А.А., Лоцман Л.Л.), Уфа (Ахметзянова Л.И., Аитова З.З., Галеева Л.А., Батырева Р.Г., Янбекова С.Я., Исмагилов Ф.А., Ганеева Л.М., Батыршина А.Ф., Шумило С.С., Каницкая А.А.), Хабаровск (Пак Р.В., Мартынова М.Ю., Кулакова О.Г., Васю-

кова О.В., ПалликарOVA О.В., Куплевакская С.В., Коваль Г.Г., Яблонская Н.В., Быкова Н.А.), Ярославль (Давлетова Л.С., Нагаева Г.И., Овсянникова Т.Р., Евсеева Н.А., Евтеева Е.П., Тонкова Н.Б., Селевина Г.П., Соколова Т.Н., Баунова Е.А., Боловинова И.С., Бражкина О.А., Сальникова М.В., Фанштейн Л.Я., Долгова Т.М., СибакOVA Н.М., Березанская Е.А., Дайхина Л.Е., Курочкина Ю.О., Полинченко Т.Н.)

Литература

1. Оганов Р.Г. Проблема контроля артериальной гипертонии среди населения. Кардиология 1994; 3: 80-3.
2. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертонии. В кн. Руководство по артериальной гипертонии под ред. Е.И. Чазова и И.Е. Чазовой. Москва «Медиа Медика» 2005; 79-94.
3. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA 1996; 275: 1571-6.
4. Mancia G. Role of outcome trials in providing information on antihypertensive treatment: importance and limitations. Am J Hypertens 2006; 19: 1-7.
5. Sifkova R, Skodova Z, Lanska V, et al. Trends in blood pressure levels, prevalence, awareness and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2000/01. J Hypertens 2004; 22: 1479-85.
6. Zdrojevski T, Szpakowski P, Bandosz P, et al. Arterial hypertension in Poland in 2002. J Hum Hypertens 2004; 18: 557-62.
7. Primatesta P, Poulter N. Improvement in hypertension management in England: results from the health survey for England 2003. J Hypertens 2006; 24: 1187-92.
8. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment and control in hypertension in the United states, 1988-2000. JAMA 2003; 290: 199-206.
9. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality BMJ 2006; 333: 15 (1 July).
10. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapies increases patients adherence. Ann Intern Med 2005; 165: 1147-52.
11. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение эффективности спираприла и амлодипина. Результаты рандомизированного исследования у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Тер архив 2000; 72(10): 10-3.
12. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension and European society of cardiology. J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
13. Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога. Кардиоваск тер профил 2006; 2: 73-80.
14. Моисеев ВС, Кобалава ЖД. Артериальная гипертония у лиц старших возрастных групп. Москва 2002.
15. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. Артериальная гипертония глазами амбулаторных пациентов. Первые результаты исследования ГАРАНТ. Кардиоваск тер профил 2007; 5: 30-3.
16. SAS/STAT User's Guide, Version 6, Fourth Edition, Vol.1 & 2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 1990.
17. Тимофеева Т.Н., Шальнова С.А., Константинов В.В. и соавт. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертонией и оценка общего сердечно-сосудистого риска. Кардиоваск тер профил 2005; 4(6) ч.1: 15-24.
18. Чазова ИЕ, Ратова ЛГ, Дмитриев ВВ. и др. Ко-ренитек в лечении умеренной и тяжелой формы течения гипертонической болезни. Тер архив 2003; 7: 21-6.
19. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. 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.

Поступила 12/11-2007

Повышенное потребление поваренной соли — важный и независимый фактор риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца

В.С. Волков, С.А. Нилова

Тверская государственная медицинская академия Росздрава. Тверь, Россия

Increased salt intake - an important independent risk factor of coronary heart disease development and progression

V.S. Volkov, S.A. Nilova

Tver State Medical Academy, State Federal Agency for Health and Social Development. Tver, Russia

Цель. Изучить роль повышенного потребления поваренной соли (ПС) в поддержании высокого артериального давления (АД) у больных постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) и определить место, занимаемое этим фактором в дальнейшем прогрессировании ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследованы 150 больных ПИКС с артериальной гипертензией (АГ). Средний возраст — 54 ± 4 года. Помимо общеклинического обследования, изучали порог вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС), суточную экскрецию Na^+ с мочой, проводили суточное мониторирование АД, эхокардиографию (ЭхоКГ), оценивали качество жизни (КЖ).

Результаты. Среди больных ПИКС с АГ 51% имеют высокий ПВЧПС, они потребляют больше ПС с пищей и больше экскретируют Na^+ с мочой. У них заболевание характеризуется особой тяжестью. Эти пациенты больше курят, у них повышен уровень холестерина, наблюдается снижение КЖ, они чаще имеют отягощенную наследственность, более высокое АД в течение суток, у них нарушен циркадный ритм АД; при ЭхоКГ наблюдается увеличение конечного диастолического объема левого желудочка (ЛЖ), массы миокарда ЛЖ, снижение фракции выброса и у абсолютного числа больных имеет место диастолическая дисфункция ЛЖ.

Заключение. Повышенное потребление ПС является важным и независимым фактором риска развития и прогрессирования ИБС.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, поваренная соль.

Aim. To investigate the effects of increased salt (S) intake on blood pressure (BP) and further coronary heart disease (CHD) progression in patients with post-infarction cardiosclerosis (PICS).

Material and methods. In total, 150 individuals with PICS and arterial hypertension (AH) were examined; mean age 54 ± 4 years. Together with standard clinical examination, S taste sensitivity (STS), 24-hour urinary Na^+ excretion, and quality of life (QoL) assessment was performed, together with 24-hour BP monitoring and echocardiography (EchoCG).

Results. Among PICS and AH patients, 51% had higher STS, S intake with food, and urinary Na^+ excretion. Their clinical status was more severe. These individuals also smoked more, had higher cholesterol levels, worse QoL, and compromised family anamnesis. In this group, circadian BP was higher, with disturbed circadian BP rhythm, increased end-diastolic left ventricular (LV) volume and LV myocardial mass, decreased cardiac output, and LV diastolic dysfunction, according to EchoCG data.

Conclusion. Increased S intake is an independent CHD risk factor of CHD development and progression.

Key words: Arterial hypertension, coronary heart disease, post-infarction cardiosclerosis, salt.

Важнейшим фактором риска (ФР) развития ишемической болезни сердца (ИБС) является артериальная гипертензия (АГ) [1-5], в возникновении которой важную роль играет повышенное потребление поваренной соли (ПС) [6-15]. Однако остается не совсем ясным, какую роль повышенное потребление ПС играет в поддержании артериального давления (АД) у больных ИБС, и какое место занимает этот фактор в дальнейшем прогрессировании заболевания, в частности у больных постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС).

Цель исследования – изучить клинико-функциональные особенности АГ у больных ПИКС, потребляющих повышенное количество ПС.

Материал и методы

Обследованы 150 больных ПИКС с АГ (ПИКС + АГ): мужчин – 82 и женщин – 68; средний возраст больных составил 57 ± 4 года. Все пациенты находились в стационаре и получали плановую терапию. Помимо общеклинического обследования, у них изучали порог вкусовой чувствительности к ПС (ПВЧПС) по модифицированной методике Henkin RJ, et al. 1963 [15-16]. Для тестирования применяли набор из 12 разведений хлорида натрия в дистиллированной воде в концентрациях от 0,0025 до 5,12% (в каждой последующей пробирке концентрация увеличивалась в 2 раза). Раствор (1 капля) последовательно наносился на переднюю треть языка. За ПВЧПС принимали наименьшую концентрацию, при которой обследуемый ощущал вкус ПС.

Контрольную группу составили 50 человек: 22 мужчины и 28 женщин, практически здоровых.

В день поступления в стационар у 132 больных определяли методом пламенно-эмиссионной фотометрии суточную экскрецию Na^+ с мочой. В дальнейшем путем расчетов оценивали в граммах количество ПС в сутки, которое получил больной с пищей накануне. В качестве контроля были взяты результаты суточной экскреции Na^+ с мочой у 36 здоровых лиц.

Каждый больной отвечал на вопросы: не досаливает он готовую пищу, досаливает после пробы, досаливает всегда?

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выполняли с помощью аппарата «Кардиотехника – 4000 АД», интервал между измерениями в дневное время – 30 мин, в ночное – 60 мин. По данным СМАД рассчитывали средний уровень АД. Для оценки суточного ритма (СР) АД вычисляли его суточный индекс (СИ), показывающий на сколько процентов средний уровень АД ночью ниже, чем днем [17].

Эхокардиологическое (ЭхоКГ) исследование сердца (аппарат «HP Sonos 2000») проводили в М-режиме, В-режиме и доплер-ЭхоКГ; определяли: конечный систолический (КСО) и конечный диастолический объемы (КДО) левого желудочка (ЛЖ) и соответственно размеры ЛЖ (КСР, КДР), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ). Признаком систолической дисфункции ЛЖ считали фракцию выброса (ФВ) $< 55\%$.

Диастолическую функцию ЛЖ сердца изучали по характеру трансмитрального кровотока. Определяли максимальную скорость раннего (пик Е) и позднего (пик А) диастолического наполнения, их отношение (Е/А). Уменьшение $\text{Е/А} \leq 1$ расценивали как наличие диастолической дисфункции ЛЖ.

Проводили оценку качества жизни (КЖ) больных по методу Short Form (SF-36), получившему широкое распространение при обследовании соматических больных [18-22].

Опросник SF-36 включает в себя следующие шкалы:

- Physical Functioning (PF) – физическое функционирование (ФФ);
- Role-Physical (RP) – ролевое физическое функционирование (РФФ);
- Bodily Pain (BP) – болевая шкала (Б);
- General Health (GH) – общее состояние здоровья (ОЗ);
- Vitality (VT) – жизнеспособность (Ж);
- Social Functioning (SF) – социальное функционирование (СФ);
- Role-Emotional (RE) – ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ);
- Mental Health (MH) – психологическое здоровье (ПЗ).

Считают, чем большее количество баллов набирает больной, тем выше у него КЖ по той или иной шкале.

Все обследованные в зависимости от ПВЧПС были разделены на три группы: I группа – с низким ПВЧПС: чувствуют $< 0,16\%$ раствора NaCl, 23 мужчины, 19 женщин; II группа – со средним = $0,16\%$, 17 мужчин, 15 женщин; III группа – с высоким ПВЧПС $> 0,16\%$, 42 мужчины, 34 женщины.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью критерия t Стьюдента.

Результаты

Установлено, что у лиц контрольной группы средний ПВЧПС составил $0,15 \pm 0,08\%$ раствора NaCl; у больных ПИКС + АГ – $0,35 \pm 0,03\%$ раствора NaCl ($p < 0,01$).

У здоровых лиц наиболее часто определяли средний и низкий ПВЧПС – в 21 (42%) и 20 (40%) случаях, соответственно; реже встречался высокий – в 9 (18%) (все $p < 0,05$). Напротив, у половины больных ПИКС + АГ выявляли высокий ПВЧПС 76 (51%), а у другой половины средний и низкий ПВЧПС – 74 (49%) ($p > 0,05$).

В настоящей работе сравнивали результаты клинического обследования больных ПИКС + АГ с низким ПВЧПС – I группа (средний возраст $59 \pm 2,1$ года) и высоким ПВЧПС – II группа ($55 \pm 1,9$ лет).

Данные опроса показали, что готовую пищу досаливали после пробы 42% пациентов I группы и 78% – II группы ($p < 0,05$), досаливали готовую пищу всегда 17% лиц с высоким

ПВЧПС, тогда как среди больных с низким ПВЧПС таковых не было.

Таким образом, у половины больных ПИКС + АГ имел место высокий ПВЧПС. Можно предположить, что снижение ВЧПС у таких больных увеличивает произвольное потребление ПС с пищей, что подтверждается данными опроса.

В проведенных ранее исследованиях [8, 12-13] установлено, что суточная экскреция Na^+ с мочой соответствует его потреблению с пищей у здоровых и больных АГ. Согласно полученным данным, у здоровых лиц суточная экскреция Na^+ с мочой составила в среднем 102 ммоль/сут., и была достоверно ниже, чем у больных ПИКС + АГ. При этом, суточная экскреция Na^+ с мочой у больных ПИКС + АГ с низким ПВЧПС составила $152 \pm 8,0$ ммоль/сут., тогда как с высоким — $274 \pm 8,7$ ммоль/сут. ($p < 0,01$). При пересчете на ПС оказалось, что здоровые потребляли в среднем 5,8 г ПС в сутки, а больные ПИКС + АГ потребляли в среднем 9 г и 16 г соответственно.

Таким образом, низкий ПВЧПС действительно свидетельствует об относительно небольшом потреблении ПС и, напротив, высокий — о значительном.

При анализе клинико-анамнестических данных оказалось, что на головные боли жаловались 18% больных с низким ПВЧПС и 52% — с высоким ($p < 0,05$). У первых боли в области сердца и за грудиной отмечены в 27%, а с высоким ПВЧПС — в 84% случаев ($p < 0,01$). При этом стенокардия напряжения I-IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов у больных I группы наблюдалась в 19% случаев, у II группы — в 68% случаев. Помимо этого первые реже жаловались на нарушения сна в виде трудности засыпания, раннего пробуждения — в 14% и 32% случаев, соответственно ($p < 0,05$).

При изучении наследственности у больных ПИКС + АГ оказалось, что у лиц с низким ПВЧПС реже, чем с высоким ПВЧПС, имели место указания на повышенное АД у близких родственников и на случаи смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы — в 28% и 62% соответственно ($p < 0,05$). При определении возраста, в котором у больных впервые была зарегистрирована АГ, было установлено, что лица II группы в этом отношении были в среднем на 7 лет моложе, чем I группы — $36,4 \pm 1,9$ и

$43,2 \pm 2,0$ года, соответственно ($p < 0,01$). У больных I группы инфаркт миокарда (ИМ) развился в возрасте $57 \pm 0,8$ лет, у II группы $53 \pm 1,2$ года ($p < 0,05$). Анализ частоты курения показал, что курящих среди лиц с низким ПВЧПС было 22%, а с высоким ПВЧПС 74% ($p < 0,01$), уровень холестерина (ХС) в крови у пациентов I группы составил $5,9 \pm 0,4$ ммоль/л, II — $6,9 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,05$).

При первом измерении АД в стационаре оказалось, что у больных ПИКС с низким ПВЧПС систолическое АД (САД) составило $146 \pm 5,0$ мм рт.ст., диастолическое (ДАД) — $86 \pm 4,0$ мм рт.ст., тогда как с высоким ПВЧПС — $168 \pm 4,4$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) и $95 \pm 5,0$ мм рт.ст., соответственно ($p > 0,05$). По результатам СМАД дневное САД у пациентов I группы составило $136 \pm 6,0$ мм рт.ст., а у II — $156 \pm 5,0$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), ночное — $121 \pm 6,3$ и $145 \pm 5,3$ мм рт.ст., соответственно ($p < 0,01$). Соответствующие показатели для ДАД были: $82 \pm 6,5$ и $91 \pm 6,5$ мм рт.ст. ($p > 0,05$) и $67 \pm 6,0$ и $87 \pm 5,7$ мм рт.ст., соответственно ($p < 0,01$). Среди пациентов с низким ПВЧПС «dippers» составили 69% ($n=29$), «non-dippers» — 24% ($n=10$) и «over-dippers» — 7% ($n=3$). У больных с высоким ПВЧПС «dippers» были выявлены в 30% ($n=23$) ($p < 0,05$), «non-dippers» — в 61% ($n=46$) ($p < 0,05$), «over-dippers» — 0 и «night-peakers» — в 9% ($n=7$).

В таблице 1 представлены показатели ЭхоКГ больных ПИКС + АГ с низким и высоким ПВЧПС.

КДР, КСР и КСО у больных I и II групп существенно не различались, тогда, как КДО у больных с высоким ПВЧПС был достоверно больше, чем с низким ($p < 0,05$). ФВ у больных с высоким ПВЧПС была достоверно меньше, чем у больных с низким ($p < 0,05$).

Практически все больные с высоким ПВЧПС имели диастолическую дисфункцию ЛЖ, которая, с одной стороны, является следствием гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), а с другой — возможно, гиперволемии.

Параметры, отражающие наличие ГЛЖ: ММЛЖ, ТЗСЛЖ, ТМЖП, были также увеличены у больных с высоким ПВЧПС, по сравнению с низким. При этом показатель ММЛЖ различался существенно.

В таблице 2 отражены значения показателей КЖ у больных ПИКС + АГ в зависимости от ПВЧПС.

Все показатели КЖ были ниже у больных с высоким ПВЧПС. В наибольшей степени это касается шкал: ФФ, РФФ, Б, ОЗ, РЭФ ($p < 0,05$).

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют, что определение ПВЧПС является достаточно простым и надежным тестом, с помощью которого можно ориентировочно судить о количестве ПС, потребляемой с пищей больными. Действительно, у них при высоком ПВЧПС суточная экскреция Na^+ с мочой выше, чем при низком.

Полученные данные позволяют говорить о том, что пациенты с ПИКС + АГ, потребляющие повышенное количество ПС, представляют особую группу больных: у них более низкие показатели КЖ; чаще встречается стенокардия напряжения; АГ и ИМ развиваются на 7 лет и 4 года, соответственно, раньше; они значительно чаще курят и у них более высокое содержание ХС в крови. Особо обращает на себя внимание, что больные этой группы чаще имеют отягощенную наследственность. Это может быть связано, как с семейной традицией употреблять более соленую пищу, так и наследственно обусловленной низкой ВЧ рецепторов языка к ПС. У больных II группы АД выше как при обычном измерении, так и при СМАД, среди них чаще встречаются «non-dippers». По данным ЭхоКГ, у больных ПИКС + АГ, потребляющих повышенное количество ПС наблюдается увеличение КДО, выше ММЛЖ, существует тенденция к снижению ФВ и практически у всех больных наблюдается диастолическая дисфункция.

Можно полагать, что указанные различия в клинико-функциональных показателях у больных с низким и высоким ПВЧПС обусловлены тем, что АГ у последних поддерживается повышенным потреблением ПС, и, по существу, являются следствием гиперволемии.

Таблица 1

Показатели ЭхоКГ у больных ПИКС с АГ в зависимости от ПВЧПС ($M \pm m$)

ЭхоКГ показатель	ПВЧПС	
	низкий (n=29)	высокий (n=51)
КСР, см	3,7 $\pm$ 0,13	3,6 $\pm$ 0,12 $p > 0,05$
КДР, см	5,2 $\pm$ 0,1	5,3 $\pm$ 0,1 $p > 0,05$
КСО, мл	58 $\pm$ 3,5	54 $\pm$ 2,6 $p > 0,05$
КДО, мл	95 $\pm$ 5,0	125 $\pm$ 6,0 $p < 0,05$
ФВ, %	55 $\pm$ 1,0	51 $\pm$ 1,0 $p < 0,05$
ТМЖП, см	1,1 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,1 $p > 0,05$
ТЗСЛЖ, см	1,2 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,1 $p > 0,05$
ММЛЖ, г	200 $\pm$ 6,2	283 $\pm$ 17,8 $p < 0,05$
Пик Е/Пик А < 1 %	75	98 $p < 0,05$

Можно предположить, что повышенное потребление ПС является важным ФР возникновения ИМ. Вероятно, главным механизмом этого служит гиперволемия и обусловленная ею АГ. Дополнительными факторами, способствующими возникновению ИМ и прогрессированию ИБС, служат увеличение частоты курения, повышение уровня ХС, изменение личностного статуса пациента с увеличением невротических проявлений и снижением КЖ. Следовательно, избыточное потребление ПС является важным и независимым ФР возникновения ИБС, который продолжает действовать у больных и после развития ИМ.

Выводы

Среди больных ПИКС + АГ, может быть выявлена группа пациентов, которые характеризуются повышенным потреблением ПС: у них много невротических жалоб и более низкие показатели КЖ, чаще встречается стенокардия напряжения, раньше развиваются АГ и ИМ. Эти пациенты значительно чаще курят, у них более высокие показатели ХС, и они нередко имеют отягощенную наследственность.

У больных ПИКС + АГ, потребляющих повышенное количество ПС, АД выше, нарушен СР АД: ночью не происходит достаточно-

Таблица 2

Значение показателей КЖ у больных ПИКС с АГ в зависимости от ПВЧПС

Обследуемый контингент	Показатель качества жизни							
	ФФ	РФФ	Б	ОЗ	Ж	СФ	РЭФ	ПЗ
Низкий ПВЧПС	52,8	47,5	46,5	36,8	34,3	54,0	45,0	48,8
Высокий ПВЧПС	34,0	14,5	15,7	16,5	29,7	47,0	17,5	42,0
	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$

го снижения САД и ДАД; при ЭхоКГ наблюдается увеличение КДО, ММЛЖ, снижение ФВ и у абсолютного числа больных диагностируется диастолическая дисфункция ЛЖ.

Литература

1. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике. Кардиология 1999; 2: 4-10.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы. Кардиология 2000; 6: 4-8.
3. Kannel WB. The role of lipids and blood pressure in the development of coronary heart disease. The Framingham study. G Ital Cardiol 1974; 4(1): 123.
4. Hebert PR, Moser M, Mayer J, Hennekens CH. Recent evidence on drug therapy of mild to moderate hypertension and decreased risk of coronary heart disease. Arch Intern Med 1993; 153: 578-81.
5. Neaton JD, Wentworth D for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease: overall findings and differences by age for 316,099 white men. Arch Intern Med 1992; 152: 56-64.
6. Бритов А.Н. Современная классификация артериальной гипертонии и ее применение при вторичной профилактике. Кардиология 1996; 8: 86-93.
7. Волков В.С., Поздняков Ю.М. Лечение и профилактика гипертонической болезни. Москва 1999; 33-44.
8. Волков В.С., Поселюгина О.Б., Свистунов О.П. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных, потребляющих повышенное количество поваренной соли. Кардиология 2004; 1: 27-30.
9. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. Москва 1997; 229-46.
10. Поздняков Ю.М., Волков В.С., Бувальцев В.И. Лечение и профилактика артериальной гипертонии. Москва 2003; 45-52.
11. Fujita T, Ando K. Role of electrolytes in the development and maintenance of hypertension. Nippon-Naibunpi-Gakkai-Zasshi 1994; 70: 423-30.
12. Simpson FO. Blood pressure and sodium intake. In: Handbook of hypertension. Amsterdam — New York — Oxford 1985; 6: 175-91.
13. Некрасова А.А., Газарян Г.А., Фатула М.И. и др. Некоторые гуморальные системы организма у здоровых и больных гипертонической болезнью в условиях длительного избыточного потребления поваренной соли. В кн.: Артериальная гипертония. Под ред. И.К.Шхвацабая, Дж. Лара (совместное издание СССР — США). Москва «Медицина» 1980; 272-81.
14. Фатула М.Н. Влияние воды с повышенным содержанием хлористого натрия на частоту артериальной гипертонии и временную нетрудоспособность. Гиг сан 1977; 2: 7-11.
15. Константинов Е.Н., Некрасова А.А., Гундаров И.А. и др. Определение порогов вкусовой чувствительности к поваренной соли в популяционном исследовании. Бюлл ВКНЦ АМН СССР 1983; 3: 30-5.
16. Henkin RJ, Gill LP, Bartter FC. Studies on taste thresholds in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and of serum sodium concentration. J Clin Invest 1963; 42: 727-35.
17. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Москва 1999; 78-80.
18. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб „Нева“, Москва „ОЛМА-ПРЕСС“ 2002; 315 с.
19. Новик А.А., Ионова Т.И., Киштович А.В. Оценка параметров качества жизни населения Санкт-Петербурга методом интегральных профилей. Вест Межнац центра исслед кач жиз 2003; 1-2: 28-34.
20. Ионова Т.И., Новик А.А., Гандек Б. и др. Качество жизни здорового населения Санкт-Петербурга. Сборник тезисов „Исследование качества жизни в медицине“ 4-6 июня 2000; 54-7.
21. Захаревич О.А., Леонова М.В. Изучение качества жизни у больных артериальной гипертонией: методы оценки и значение в клинической практике. Междунар мед ж 2001; 5: 412-6.
22. Исследование качества жизни в медицине. Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. Москва „ГЭОТАР-МЕД“ 2004; 297 с.

Поступила 28/06-2006

Основные факторы, прогнозирующие риск внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда

С.А. Болдueva, А.В. Шабров, Т.Я. Бурак, И.А. Леонова, М.В. Самохвалова, В.С. Жук, Е.Г. Быкова

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова. Санкт-Петербург, Россия

Principal factors affecting sudden death risk in myocardial infarction patients

S.A. Boldueva, A.V. Shabrov, I.A. Leonova, T.Ya. Burak, M.V. Samokhvalova, O.V. Trofimova, E.G. Bykova, A.E. Gimgina

I.I. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy. St Petersburg, Russia

Цель. Изучить прогностическое значение клинико-функциональных факторов для развития внезапной кардиальной смерти (ВКС) у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

Материал и методы. Обследованы 420 больных на 10-14 дни ИМ, проспективное наблюдение за больными осуществлялось сроком 1-4 года. Выполнялись общеклиническое обследование, эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы, определение поздних потенциалов желудочков (ППЖ), активная ортостатическая проба (АОП), оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР) в покое и при вегетативных пробах, психологическое тестирование. Для оценки риска ВКС использовался многофакторный анализ Кокса и кривые дожития Каплана–Мейера.

Результаты. Наиболее значимыми факторами по результатам многофакторного регрессионного анализа Кокса оказались 6 признаков: наличие ППЖ, сниженная ВСР, фракция выброса левого желудочка < 40%, желудочковые нарушения ритма, повторный ИМ, гипотензия при АОП. Предсказательная точность и положительная прогностическая ценность данной модели были весьма высокими, позволяя прогнозировать риск ВКС.

Заключение. Для оценки риска ВКС у больных, перенесших ИМ, на госпитальном этапе необходимо использовать набор клинико-функциональных факторов, позволяющих прогнозировать развитие ВКС.

Ключевые слова: внезапная смерть, инфаркт миокарда, прогноз, стратификация риска.

Aim. To assess prognostic value of clinical and functional factors in regard to sudden cardiac death (SCD) risk in patients after myocardial infarction (MI).

Material and methods. In total, 420 patients were examined at Day 10-14 after MI; follow-up period lasted for 1-4 years. General clinical examination, echocardiography, 24-hour electrocardiography (ECG) monitoring, late ventricular potentials (LVP) detection, active orthostatic test (AOT), heart rate variability (HRV) assessment at baseline and during functional tests, as well as psychological testing, were performed. SCD risk was assessed by Cox multi-factor analysis and Kaplan-Meier survival curve method.

Results. According to Cox multivariate regression analysis, the most important predictors included the following: LVP, HRV reduction, left ventricular ejection fraction <40%, ventricular arrhythmias, previous MI, and hypotension in AOT. Prognostic accuracy and positive predictive value of this model were high enough to assess SCD risk.

Conclusion. To assess SCD risk in MI patients, complex clinical and functional factors - SCD predictors - should be measured.

Key words: Sudden death, myocardial infarction, prognosis, risk stratification.

Важность проблемы внезапной кардиальной смерти (ВКС) состоит в том, что эта смерть, в отличие от многих других, предполагает возможность ее предупреждения и возвращения человека к нормальной жизнедеятельности. Поэтому в последнее время усилия исследователей всего мира привлечены к попыткам прогнозирования ВКС и ее профилактики. По современным представлениям, к основным предикторам ВКС относятся: сниженная фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), нарушенная вегетативная регуляция сердечного ритма, желудочковые нарушения ритма (ЖНР), ишемия миокарда, проходимость инфаркт-связанной коронарной артерии, поздние потенциалы желудочков (ППЖ), альтернация зубца Т, турбулентности синусового ритма и др. [1-5]. В литературе можно встретить разные сведения о прогностическом значении этих факторов; предсказательная ценность некоторых из них в последние годы подвергается сомнению. По этой причине Европейское Общество кардиологов разработало рекомендации по стратификации риска ВКС у больных, перенесших ИМ [6], основные положения которых нашли отражение в соответствующих отечественных рекомендациях [7]. Указанные руководства содержат данные о степени предсказательности различных предикторов ВКС, однако, каждый из которых в отдельности имеет относительно невысокий уровень прогнозирования, что заставляет использовать их комбинацию [8,9]. Вопросы: какое сочетание факторов наилучшим образом прогнозирует ВКС, и какой алгоритм обследования больных представляется наиболее целесообразным — до настоящего времени остаются до конца нерешенными.

Цель исследования — определить наиболее информативные клинические и функциональные факторы, прогнозирующие риск ВКС у больных, перенесших ИМ.

Материал и методы

В исследование включены 420 больных острым ИМ (ОИМ) (таблица 1), проспективное наблюдение осуществлялось в сроки 1-4 года, все больные находились под наблюдением как минимум один год. ИМ диагностировали по общепринятым стандартам. Критерии включения в исследование: ОИМ давностью 10-14 дней; возраст больных < 75 лет. Критерии исключения из исследования: больные с сопутствующей патологией, способной повлиять на выживаемость (злокачественные новообразования, выраженная хроническая почечная недостаточность, тяжелая дыхательная недостаточность, острые и хронические инфекционные заболевания и др.); отказ пациента от исследования; невозможность проспективного наблюдения (иногородние больные, перемена места жительства). При наличии критериев включения на 10-14 дни ИМ проводилось обследование: общеклиническое исследование; эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ ЭКГ), определение вариабельности сердечного ритма (ВСР) в покое и при вегетативных пробах; выявление поздних потенциалов же-

лудочков (ППЖ), изучение дисперсии интервала QT (dQT), психологическое тестирование. Общеклиническое обследование включало оценку физикальных данных, активной ортопробы (АОП), ЭКГ, а также данные лабораторных анализов: клинические анализы крови, креатинфосфокиназа, показатели липидного обмена — общий холестерин, триглицериды, β -липопротеиды. Оценка ВСР производилась во временной и частотной областях в соответствии с международными стандартами (1996г) [10]. При этом регистрировали следующие показатели: RR (средняя длительность RR интервала); показатели, отражающие общую изменчивость синусового ритма (SD — стандартное отклонение для всех RR интервалов, TP — общая мощность спектра); показатели симпатического тонуса (LFnu — мощность низких частот в нормализованных единицах, LF/HF — отношение мощности в диапазоне низких частот к мощности в диапазоне высоких частот, Амо — амплитуда моды) и тонуса вагуса (dRR — вариационный размах, RMSSD — корень квадратный из среднего значения суммы квадратов разностей между соседними RR интервалами, HFnu — мощность высоких частот в нормализованных единицах). Использовали процентный вклад спектральных величин в TP: %LF, %HF, %VLF и %SF (сумма %HF и %LF).

Ежегодно больные проходили повторное обследование, включавшее набор клинко-инструментальных методов, в т.ч.: оценку жалоб и характера течения заболевания на протяжении года, физикальное обследование, ЭКГ, ЭхоКГ, определение ВСР в покое и при выполнении вегетативных проб, выявление ППЖ, СМ ЭКГ, изучение dQT, психологическое обследование, по показаниям — велоэргометрию. В случае летального исхода информацию об обстоятельствах смерти получали от родственников пациента и из медицинской документации (патологоанатомические заключения, амбулаторные карты, посмертные справки).

Статистическая обработка материала выполнялась на персональном компьютере при помощи пакетов прикладных программ для статистического анализа «SPSS 10.0». Для оценки риска ВКС применяли регрессионный анализ пропорционального риска Кокса и анализ дожития Каплана—Мейера. Цифровые значения представлены как $M \pm C$, где M — среднее значение, C — стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Анализ частоты ВКС за время проспективного наблюдения. В качестве конечных точек изучались общая смертность (ОС), кардиальная смертность (КС) и в структуре последней ВКС. За 4 года наблюдения среди обследованных больных, о судьбе которых имелась точная информация (n=405), ОС составила — 66 (16,3%) случаев, от некардиальных причин погибли 9 (2,2%) больных, общая КС имела место у 57 (14,1%) пациентов, в т.ч. ВКС — у 40 (9,9%). Причины высокой частоты ВКС обсуждались в предыдущей публикации [11] на страницах данного журнала, в которой также были приведены данные о прогностическом значении для развития ВКС клинических факторов.

Прогностическое значение ППЖ. Многими исследованиями было доказано высокое прогностичес-

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Признак	Обследованные больные, n (%)
Возраст, лет	59,8±7,0
Мужчины, n	292 (69,5)
Передний ИМ	232 (55,2)
Q-ИМ	256 (60,9)
ПИМ	139 (33,1)
Аневризма ЛЖ	88 (20,9)
СН I-II ФК по NYHA	342 (81,4)
СН III-IV ФК по NYHA	78 (18,6)
ФВ <40%	101 (24)
СН по Killip II-III	85 (20,2)
РПС	42 (10)
ЖНР	323 (76,9)
Блокады ножек п. Гиса	79 (18,8)
ГБ I-II ст.	276 (65,7)
СД	55 (13,1)

Примечание: РПС — ранняя постинфарктная стенокардия; СД — сахарный диабет; ПИМ — повторный инфаркт миокарда.

Таблица 2

ОР ВКС для наиболее информативных показателей в модели Кокса

Показатель	β	ОР	95% ДИ	p
ППЖ	-0,23	22,8	3,2–84,5	0,033
ПИВС	2,02	21,5	3,9–112,2	0,001
ФВ ЛЖ	0,52	4,7	1,5–15,4	0,038
ЖНР	1,16	3,2	1,7–13,7	0,001
ПИМ	0,45	2,6	1,1–4,8	0,043
Гипотензия при АОП	0,17	1,9	1,1–3,6	0,028

Примечание: ПИМ — повторный инфаркт миокарда; ОР — относительный риск.

кое значение ППЖ для предсказания нарушений сердечного ритма [2,8,12]. Вместе с тем, в последние годы появились публикации, что ППЖ не влияют на риск ВКС, и объясняется это широким использованием тромболизиса и ранней реваскуляризацией миокарда [9,12]. При изучении распространенности ППЖ на 10–14 день ИМ у 403 больных было показано, что при первичном обследовании ППЖ диагностировали у 33,0% больных, через 1 год — у 34,4%, через 2 и 3 года — у 25% и 23% пациентов, соответственно, что свидетельствует о сохранении аритмогенного субстрата у больных после ИМ в эти сроки. В доступной литературе отсутствует информация о динамике ППЖ в отдаленные сроки ИМ. ППЖ чаще обнаруживали при устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) — 74,1%, сниженной ФВ — 52,5 % и аневризме ЛЖ — 61,0%, что соответствует литературным данным [8,12]. Среди внезапно умерших (ВУ) ППЖ определялись у 57,5% больных в отличие от группы выживших (ВЖ) — 27,2% ($p < 0,05$). По данным множественного регрессионного анализа ППЖ оказались наиболее связанными с риском ВКС (таблица 2).

Роль систолической и диастолической дисфункции ЛЖ для ВКС. Значение ФВ для прогноза ишемической болезни сердца (ИБС) — установленный факт, однако, в последнее время появились данные о том, что для прогнозирования аритмической смерти у

больных с очень низкой сократительной способностью ЛЖ последняя имеет ограниченную ценность [13]. В настоящее время недостаточно изучен вопрос о влиянии на риск ВКС других факторов, характеризующих функцию ЛЖ. С помощью множественного регрессионного анализа было показано, что ФВ относится к группе наиболее важных предикторов ВКС (таблица 2). Вместе с тем, существенное влияние на прогноз имели и другие параметры ЭхоКГ: диаметр левого предсердия (ДЛП), диастолическая дисфункция (ДД), определяемая по трансмитральному кровотоку, размеры ЛЖ в диастолу (ЛЖд) и систолу (ЛЖс), зоны нарушения локальной сократимости (ЛС) и гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) (таблица 3). Литературные источники последних лет содержат результаты, свидетельствующие о влиянии ДД на развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) и прогноз ИБС, однако, эти данные не касаются ВКС [14,15]. Корреляционный анализ выявил достоверные взаимосвязи показателей, характеризующих ДД с такими прогностическими факторами, как ЖНР ($r=0,5$ для ДД и 0,5 для ДЛП) и ППЖ ($r=0,3$ и 0,8 соответственно). При ДД, особенно ее рестриктивном варианте, были более существенными нарушения вегетативного баланса, причем, преимущественно за счет значительного снижения парасимпатической активности: соседние синусовые интервалы RR, которые различа-

Таблица 3

ОР некоторых показателей ЭхоКГ для ВКС в модели пропорционального риска Кокса

Показатель	β	ОР	95% ДИ	p
ДЛП	0,02	11,6	1,8–32,4	0,01
ДД	–0,4	9,3	1,66–25,5	0,008
Зоны акинезии	–0,03	6,9	1,3–14,9	0,02
ФВ ЛЖ	–0,6	4,3	1,2–12,1	0,005
ГЛЖ	–1,6	2,2	1,09–8,3	0,02
ЛЖс	2,6	2,1	1,4–5,8	0,003
ЛЖд	1,2	1,4	1,04–2,8	0,04

Примечание: ОР – относительный риск.

ются более чем на 50 сек. (NN50), доля таких интервалов (pNN50). Полученные данные свидетельствуют, что ДД, особенно рестриктивный вариант последней, вносит свой вклад в формирование аритмогенного субстрата и вегетативный дисбаланс. В литературе по этому вопросу имеются лишь отдельные работы [16]. Таким образом, ФВ остается важным, независимым предиктором ВКС, однако влияние на прогноз оказывают и другие параметры ЭхоКГ, в т.ч. – ДД.

Влияние ГЛЖ на развитие ВКС. Изучено прогностическое значение ГЛЖ у 300 обследованных больных. О наличии ГЛЖ судили по индексу массы ЛЖ (ИММЛЖ), определяемому по формуле Devereux RB 1999 [17]. У больных с повышенными значениями индекса (n=208) по сравнению с больными без ГЛЖ (n=82) чаще встречались ППЖ – 37% vs 21,7% (p<0,0001), неустойчивая ЖТ и желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) высоких градаций: 12% vs 3,7% (p<0,001) и 38% vs 18,5% (p<0,05) соответственно, пресинкопальные состояния 54,8% vs 29,3% (p<0,05). В этой группе наблюдались более существенные нарушения ВСР, которые не зависели от наличия гипертонической болезни (ГБ) – SD: 25,3±12,2 vs 29,5±17,9 (p<0,05). В этой группе по сравнению с больными без ГЛЖ были выше показатели КС (10,6% vs 5,4%) и ВКС (7,7% vs 3,2%). Таким образом, результаты исследования позволяют считать, что ГЛЖ способствует развитию ВКС у больных, перенесших ИМ, что соответствует данным литературы [18,19]. Неблагоприятное значение ГЛЖ, по-видимому, заключается в том, что она участвует в формировании аритмогенного субстрата и оказывает влияние на автономный баланс. Увеличение ММЛЖ после ИМ связано не только с наличием ГБ, но также – процессами ремоделирования миокарда, выраженность которых повышает вероятность ВКС [20].

Прогностическое значение для ВКС dQT. Феномен dQT пока еще не получил окончательного объяснения, и вопрос о его значении для прогноза ВКС остается крайне противоречивым [21]. В настоящем исследовании dQT изучена у 309 больных, максимальная величина dQT отмечалась в первые сутки ИМ (108,9±37,7 мс); в дальнейшем наблюдалась тенденция к ее снижению: на 10-14 сутки dQT составила 59,6±23,2 мс, через год – 40,0±16,9 мс (p<0,05), через 2 и 3 года – 40,7±12,9 и 39,6±17,6 мс соответственно,

что было достоверно ниже, чем в контрольной группе (36,6±8,3 мс). dQT была выше при передней локализации ИМ по сравнению с задненижней (61,0±23,3 vs 53,4±20,5), а также при неQ-ИМ по сравнению с Q-ИМ (58,3±25,3 vs 62,4±24,5). Сравнение dQT у больных с различной степенью СН и ЖНР показало, что у больных с выраженной СН и устойчивой ЖТ присутствует тенденция к нарастанию величины показателя, но разница не достигала статистической значимости. У больных ИБС с наличием ИМ в анамнезе dQT была достоверно выше, чем у больных со стенокардией; после успешной ангиопластики наблюдалось существенное уменьшение dQT. В группе ВУ по сравнению с ВЖ dQT на 10-14 дни ИМ была больше (70,0±25,3 мс vs 58,6±27,4 мс), но разница оказалась статистически недостоверной. Исследование прогностического значения dQT с помощью Кокс-анализа показало, что этот показатель не имеет самостоятельного влияния на риск ВКС и может использоваться только в комплексе с другими предикторами, причем, наибольшее прогностическое значение имеет ее величина ≥ 110 мс. Вместе с тем, как показало дальнейшее исследование, прогностическое значение в отношении развития таких конечных точек, как ОС и КС имеет длительность интервала QT, а не dQT, особенно это касается больных не Q-ИМ передней локализации.

Прогностическое значение вариабельности сердечного ритма (ВСР). В последнее время в качестве важного предиктора ВКС рассматривается вегетативный дисбаланс, играющий роль триггера для развития фатальных аритмий, однако, интимные механизмы влияния нарушений вегетативной регуляции сердца на аритмогенез остаются до конца не изученными [22,23]. На 10-14 сутки ИМ ВСР изучена у 388 больных. По сравнению с контролем у больных наблюдалось уменьшение общих вегетативных воздействий на ритм сердца и автономный дисбаланс, заключающийся в преобладании симпатических влияний и снижении вагусного тонуса, что соответствует данным литературы [22-24]. Вегетативный дисбаланс был более выражен у мужчин, при передней локализации ИМ по сравнению с задненижней, а также при Q-ИМ. Была выявлена достоверная взаимосвязь нарушений ВСР с выраженностью коронарного атеросклероза, причем, наиболее сильные корреляции прослеживались между

числом пораженных КА и показателями симпатического тонуса (LFnu: $r=0,6$ при $p=0,01$; LF/HF: $r=0,7$ при $p=0,001$), что было убедительно подтверждено результатами пошагового дискриминантного анализа. ВСП зависела также от сократительной функции ЛЖ (корреляции ФВ с RR: $r=-0,7$; $p<0,01$; с SD: $r=0,6$; $p<0,01$). По мере снижения ФВ нарастали явления вегетативного дисбаланса, причем, обращали на себя внимание не только гиперсимпатикотония, но и выраженное снижение вагусных влияний. Сравнение временных и спектральных показателей ВСП у больных ВУ по сравнению с ВЖ показало, что общая изменчивость синусового ритма (SD — 20,2 vs 28,3; RR — 854,4 vs 934,1; TP — 584,3 vs 883,2 соответственно) была достоверно ниже, наблюдалось большее доминирование симпатических влияний (Амо — 68,9 vs 52,9; LFnu — 69,7 vs 59,6) и более значительное снижение тонуса вагуса (dRR — 136,7 vs 179,9; RMSSD — 9,6 vs 24,3; HFnu — 30,3 vs 36,3). Обращало на себя внимание статистически значимое уменьшение у ВУ больных гуморально-метаболических влияний (%VLF — 47,2 vs 58,8) что, вероятно, можно объяснить нарастанием вклада симпатического звена (%LF — 39,8 vs 26,6). ВСП у ВЖ больных со злокачественными ЖНР имела аналогичный характер, но симпатическая активность в группе ВУ была выше [25]. Таким образом, при ВКС на фоне своеобразной вегетативной денервации имелось чрезмерное, извращенное повышение симпатической активности, что согласуется с мнением большинства исследователей [4,22,23]. При изучении влияния лекарственной терапии на ВСП было показано, что нормализующий эффект в отношении вегетативного дисбаланса наблюдается у β -адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, чем в определенной степени можно объяснить положительное влияние этих фармпрепаратов на риск развития ВКС; вместе с тем, нитраты и аспирин не оказывали воздействия на ВСП [25].

Изучение ВСП при проведении вегетативных проб позволило оценить реактивность вегетативной нервной системы (ВНС) у больных, перенесших ИМ, и классифицировать их по вариантам ответов на нагрузки; при этом, было установлено, что полученная информация носила прогностический характер [26]. Обращал на себя внимание факт, что у ВУ больных, при проведении пробы с глубоким дыханием (ПГД), и активной ортостатической пробы (АОП) наблюдалось существенное снижение вагусной активности. Описанные в литературе наблюдения о прогностическом значении ВСП во время вегетативных проб явно недостаточны. Довольно противоречив вопрос о сроках нормализации вегетативного баланса после ИМ. Исследование ВСП ежегодно в течение 3 лет после ИМ как в стационарных условиях, так и во время выполнения вегетативных проб показало, что повышение ВСП начинается не

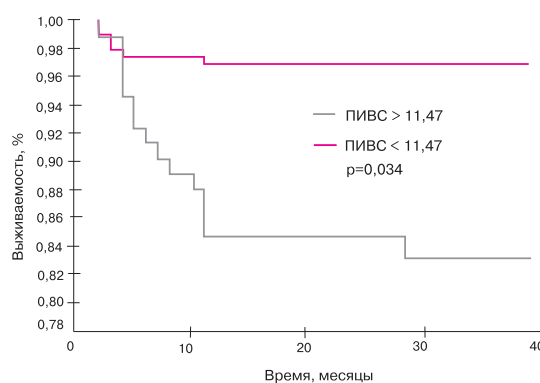


Рис. 1 Кривые выживаемости Каплана–Мейера для ВКС в зависимости от величины ПИВС.

ранее, чем через год после ИМ, и продолжается в течение 2 лет, что ассоциируется с высокой частотой ВКС в эти сроки; причем восстановление симпатической активности происходило в более ранние сроки по сравнению с вагусной [26]. Следует подчеркнуть, что вегетативные пробы были более чувствительным маркером изменений вегетативных влияний, чем ВСП, определяемая в покое; информация о динамике ВСП во время вегетативных проб в течение нескольких лет после ИМ отсутствует.

До настоящего времени нет единого мнения, какие из множества параметров ВСП имеют наибольшее прогностическое значение. По данным пошагового регрессионного анализа наибольшей прогностической ценностью обладала комбинация показателей ВСП, измеряемой в покое и при вегетативных пробах, благодаря которой был рассчитан прогностический индекс ВКС (ПИВС): $\text{ПИВС} = -0,03 \cdot X_1 - 0,23 \cdot X_2 + 3 \cdot X_3 + 1,44 \cdot X_4 + 4,65 \cdot X_5 + 5,05 \cdot X_6$, где X_1 — dRR, X_2 — SD, X_3 — RMSSD при АОП, X_4 — %VLF при АОП, X_5 — %VLF при ПГД, X_6 — %SF (сумма %HF и %LF) при ПГД. Положительная предсказательная ценность (ППЦ) такой модели довольно высока — 46%, что было подтверждено при многофакторном Кокс-анализе (таблица 2) и с помощью кривых выживаемости Каплана–Мейера (рисунок 1). Полученный ПИВС обладал достаточной информативностью: критерий Фишера $F = 12,3$ при $p=0,021$, ПИВС у больных ВУ и ВЖ — 13,4 vs 9,53 при $p=0,003$. Среднее значение ПИВС=11,47, составляющее половину от суммы указанных средних, было принято за уровень «разделяющей плоскости». Обращает на себя внимание тот факт, что из 6 выделенных параметров ВСП, 4 отражают вагусную активность и 2 указывают на состояние гуморально-метаболического звена регуляции, сниженного за счет повышения симпатических влияний.

Прогностическое значение чувствительности барорефлекса (ЧБР). Несмотря на то, что ЧБР признана надежным маркером ВКС [28,29], этот показатель редко применяется в клинической практике, т.к. для его измерения по существующим стандартам используется внутривенное введение вазоактивных веществ

(мезатон или нитропруссид), что не всегда возможно у больных ОИМ. ЧБР в настоящем исследовании изучена у 90 больных в первые сутки ИМ, в т.ч. у 34 пациентов в острейшем периоде, на 10-14 день ИМ и через 3 месяца. Значения ЧБР у больных ИМ были существенно снижены, причем у ВУ по сравнению с ВЖ величина ЧБР была достоверно ниже при измерении в любые сроки: в 1 сутки $6,5 \pm 1,9$ мс/мм рт.ст. у ВЖ и $1,4 \pm 0,9$ у ВУ ($p < 0,01$); на 10-14 день $7,2 \pm 1,6$ мс/мм рт.ст. vs $1,7 \pm 0,8$ соответственно; это соответствует данным литературы [28]. В настоящее время недостаточно изучен вопрос о том, в какие сроки ИМ начинается подавление ЧБР и когда наступает его восстановление. Изучение ЧБР в острую фазу ИМ показало, что угнетение ЧБР начинается спустя 2 часа от начала ИМ, достигая максимальных изменений к 6 часам, что свидетельствует о том, что ведущее значение в снижении ЧБР имеет не столько ишемия, сколько ишемическое повреждение миокарда, что было подробно описано ранее [30]. К 10-14 дню ИМ наблюдается некоторое восстановление ЧБР, которое продолжается, по меньшей мере, в течение 3 месяцев, но и к этим срокам не достигает нормальных значений. ЧБР, определяемая в первые часы ИМ, позволяла прогнозировать внутриспитальную летальность, в т.ч. в первые сутки ИМ ($r=0,95$, $p=0,0001$). Прогностическая ценность ЧБР для отдаленной смертности в течение года была также очень высокой и для КС и ВКС (ППЦ 75% и 50% соответственно). В многофакторной регрессионной модели Кокса прогностическая значимость ЧБР не исследовалась из-за того, что этот метод применялся не во всей выборке обследованных больных.

Значение ЖНР для прогноза ВКС. ЖНР – традиционный маркер ВКС, однако, если высокое прогностическое значение фибрилляции желудочков (ФЖ) и устойчивой ЖТ не вызывает сомнений, то вопрос о влиянии на прогноз других форм ЖНР при ИМ остается дискуссионным. Прогностическое значение ЖНР различного вида изучено у 252 больных. По степени ЖНР обследованные были разделены на 5 групп: I – пациенты с пароксизмами устойчивой ЖТ/ФЖ – 27 (7,0%) человек, II – с неустойчивой ЖТ – 25 (6,4%); III – с парными и/или полиморфными ЖЭ – 99 (25,5%); IV – с ЖЭ > 10 в час – 67 (17,3%); V – с ЖЭ < 10 в час – 101 (26,0%). Частота ВКС после ИМ нарастала по мере увеличения степени выраженности ЖНР, однако, статистические различия от других имела только группа ЖТ/ФЖ, где частота ВКС в течение года после ИМ составила 29,6%. Среди умерших в этой группе почти у половины эпизоды ЖТ/ФЖ развивались в первые сутки ИМ. Подтверждение этому содержит работа [31], однако, полученные данные противоречат существующему, общепринятому мнению о благоприятном прогнозе ЖНР в первые сутки ИМ. Исследование прогностического значения ЖНР показало,

что все варианты, за исключением группы ЖТ/ФЖ имели низкую чувствительность 37-11%, а также ППЦ 5-12% в отношении ВКС. Как было показано ранее, предсказательное значение ЖНР повышалось при их использовании в сочетании с такими предикторами ВКС, как ВСР, ППЖ и ФВ [32].

Прогнозирование ВКС с помощью многофакторного математического анализа. Изучено предсказательное значение 192 признаков, включающих в себя клинические, эпидемиологические, функциональные и психологические факторы. По данным однофакторного анализа с риском ВКС были связаны 34 признака. Среди этих факторов по результатам множественного регрессионного анализа Кокса наиболее ценными для прогноза оказались 6 (таблица 2): наличие ППЖ минимум по двум критериям, сниженная ВСР (значение ПИВС $> 11,47$), ФВ $< 40\%$, ЖНР (устойчивая ЖТ или ФЖ, неустойчивая ЖТ, парные и/или полиморфные ЖЭ и мономорфные ЖЭ > 10 в час.), повторный ИМ, гипотензия при АОП. Предсказательная точность и ППЦ данной модели были весьма существенными – 99,2% и 78,8% соответственно. В дальнейшем, с учетом полученной информации о предикторах ВКС, был разработан алгоритм обследования больных, перенесших ИМ и их стратификация на группы риска ВКС [33]. Разработанная модель стратификации была апробирована в контрольной группе больных, перенесших ИМ. В рамках данной статьи не представляется возможным изложить всю полученную информацию, однако следует подчеркнуть, что частота ВКС в течение года в контрольной группе достоверно уменьшилась (4,3%), что, в первую очередь было связано с тем, что эти больные после первичного обследования на 10-14 дни ИМ были стратифицированы на группы риска ВКС, в зависимости от чего им проводились индивидуальные мероприятия по профилактике ВКС.

Заключение

Поскольку ВКС в подавляющем большинстве случаев является внегоспитальной смертью и оставляет мало времени для проведения лечебных мероприятий, основные усилия должны быть сконцентрированы на ее профилактике, что для больных, перенесших ИМ, заключается, прежде всего, в выделении групп пациентов с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий. В настоящее время известен целый ряд предикторов ВКС, каждый из которых поодиночке имеет небольшое предсказательное значение, но при совместном использовании может обеспечить довольно точную прогностическую информацию. Процесс ведения больного ИМ должен заключаться не только в адекватных способах лечения в стационаре, но и в разработке индивидуальной для данного пациента стратегии профилактики ВКС, которая должна начинаться со стратификации риска фатальных аритмий.

Литература

1. Osborn MJ. Sudden cardiac death. Mayo Clinic practice of Cardiology ed. by B.G.Gersh. New York 1996; 862.
2. Malik M. Analysis of clinical follow-up database: risk stratification studies and trial design. PACE 1997; 20: 2533-44.
3. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. Circulation 1998; 98: 2334-51.
4. Явелов И.С., Травина Е.Е., Грацианский Н.А. Прогностическое значение средней частоты сердечных сокращений и вариабельности ритма сердца, оцененных за короткое время в стандартных условиях в ранние сроки инфаркта миокарда. Кардиология 1999; 6: 6-14.
5. Bailey JJ, Berson AS, Handelsman H. Utility of current Risk Stratification tests for Predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. JACC 2001; 38(7): 1903-11.
6. Task Force on Sudden Cardiac Death European Society of Cardiology. Summary of recommendations. Europace 2002; 4(1): 3-18.
7. Мазур Н.А. Внезапная сердечная смерть (Рекомендации Европейского кардиологического общества). Москва «Медпрактика» 2003; 148 с.
8. Peterson ED, Shaw LJ, Califf RM. Risk stratification after myocardial infarction. Ann Intern Med 1997; 126: 561-82.
9. Andersen D, Steinbeck G, Bruggemann T, et al. Risk stratification following myocardial infarction in the thrombolytic era. JACC 1999; 33(1): 131-8.
10. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, psychological interpretation and clinical use. Circulation 1996; 93: 1043-65.
11. Болдуева С.А., Шабров А.В., Леонова И.А. и др. Клинико-психологические факторы, влияющие на риск внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. Кардиоваск тер профил 2007; 7: в печати.
12. Myerburg R, Raul M, Interian A, et al. Definitions and Epidemiology of Sudden Cardiac Death. Fighting Sudden Cardiac Death. A Worldwide Challenge ed. by Aliot E, Clementy J, Prystowsky EN — Armonk; New York 2000; 3-28.
13. Hohnloser SH, Klingenheben T, Zabel M. Identification of patients after myocardial infarction at risk of life-threatening arrhythmias. Eur Heart J 1999; 1 (Suppl. C): C11-20.
14. Quinones MA. Risk stratification after myocardial infarction. Circulation 1997; 95: 1352-4.
15. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. Circulation 2002; 105(16): 1928-33.
16. Poulsen SH, Jensen SE, Moller JE, Egstrup K. Prognostic value of left ventricular diastolic function and association with heart rate variability after a first acute myocardial infarction. Heart 2001; 86(4): 376-80.
17. Devereux RB, Roman MJ. Left ventricular hypertrophy in hypertension: stimuli, pattern and consequences. Hypertension 1999; 22(1): 1-9.
18. Carluccio E, Tommasi S, Bentivoglio M, et al. Prognostic value of left ventricular hypertrophy and geometry in patients with a first, uncomplicated myocardial infarction. Int J Cardiol 2000; 74(2-3): 177-83.
19. Болдуева С.А., Жук В.С., Леонова И.А. и др. Взаимосвязь нарушений вегетативной регуляции ритма сердца со степенью коронарного атеросклероза и сократительной функцией левого желудочка у больных инфарктом миокарда. Кардиология 2002; 12: 60-1.
20. El-Sherif N, Huang B, Kozhevnikov D, et al. Mechanisms of ventricular arrhythmia the subacute and late post-infarction period. Fighting sudden cardiac death. A Worldwide Challenge / ed. by E. Aliot, J. Clementy, E.N. Prystowsky. — Armonk; New York 2000; 471-91.
21. Malik M. Risk of Arrhythmia and sudden cardiac death. London.: BMJ Books 2001; 542 p.
22. Andresen D, Hoffmann S, Ehlers C, et al. Ventricular fibrillation within the first 48 hours of myocardial infarction: a marker for increased overall mortality rather than a specific indicator for sudden cardiac death. Eur Heart J 2001; 22(Suppl.): 247.
23. La Rovere M. Baroreflex sensitivity as a new marker for risk stratification. Cardiology 2000; 89(Suppl.3): 44-50.
24. Lombardi F. Heart rate variability: a contribution to a better understanding of the clinical role of the heart rate. Eur Heart J 1999; 1(Suppl H): 44-51.
25. Болдуева С.А., Жук В.С., Леонова И.А. и др. Оценка вегетативной регуляции ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда. РКЖ 2002; 5: 11-7.
26. Жук В.С., Болдуева С.А., Леонова И.А. и др. Вариабельность сердечного ритма при вегетативных пробах у больных инфарктом миокарда и ее прогностическое значение для внезапной сердечной смерти. Ультразвук функц диагн 2002; 4: 102-7.
27. Абрамкин Д.В., Явелов И.С., Грацианский Н.А. Вегетативные пробы и внезапная смерть в течение 6 месяцев у больных, недавно перенесших инфаркт миокарда. От исследований к клинической практике: Сб тез Рос нац конгр кардиологов. Санкт-Петербург 2002; 5.
28. Katz A, Liberty IF, Porath A, et al. A Simple Bedside Test of 1-Minute Heart Rate Variability During Deep Breathing as a Prognostic Index After Myocardial Infarction. Am Heart J 1999; 138: 32-8.
29. La Rovere M, Bigger J, Marcus F, et al. for the ATRAMI Investigators. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. Lancet 1998; 351: 478-84.
30. Зверев Д.А., Терентьева А.Е., Болдуева С.А., Зверев О.Г. Чувствительность артериального барорецепторного рефлекса в оценке риска смерти при остром инфаркте миокарда. Вестн Санкт-Петерб гос мед академии им. И.И. Мечникова 2002; 3: 56-64.
31. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rhythm variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. JACC 1991; 18(5): 687-97.
32. Болдуева С.А., Шабров А.В., Жук В.С. и др. Диагностическое значение поздних потенциалов желудочков, вариабельности сердечного ритма и дисперсии интервала QT у больных инфарктом миокарда. Кардиология 2002; 42: 70-5.
33. Болдуева С.А., Шабров А.В., Нестерко А.О. и др. Предикторы внезапной смерти и возможности ее предупреждения у больных, перенесших инфаркт миокарда. От исследований к клинической практике: Сб тез Рос нац конгр кардиологов. Санкт-Петербург 2002; 53.

Поступила 17/05-2007

Диагностическая и прогностическая значимость гликемии в остром периоде инфаркта миокарда

И.Л. Телкова, Р.С. Карпов

ГНИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН. Томск, Россия

Diagnostic and prognostic role of hyperglycemia in acute phase of myocardial infarction

I.L. Telkova, R.S. Karpov

Research Institute of Cardiology, Tomsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Tomsk, Russia

Цель. Изучить диагностическую и прогностическую значимость гипергликемии у больных в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) по данным проспективного 5-летнего наблюдения.

Материал и методы. Обследованы 130 мужчин в возрасте $47,1 \pm 1,7$ лет. У 75 больных в остром периоде ИМ, спустя неделю и на 21–26 день заболевания исследовали содержание глюкозы в венозной крови. Через 5 лет прослежены исходы у 85,3% участников.

Результаты. Участников разделили на 2 группы в зависимости от уровня глюкозы в остром периоде ИМ: I ($n=43$) и II ($n=32$), с уровнями глюкозы $4,74 \pm 0,85$ ммМ/л и $8,35 \pm 2,50$ ммМ/л соответственно ($p < 0,00001$). Доля умерших спустя 5 лет во II группе составила 66,6% vs 48,6% в I ($\chi^2=2,79$; $p > 0,05$). В число неблагоприятных исходов вошла большая часть больных с гипогликемией в остром периоде ИМ (14,3% vs 7,1% в I). Наиболее высокие показатели выживания спустя 5 лет ассоциированы с изогликемией и/или умеренным повышением глюкозы. У больных с уровнем глюкозы > 7 ммМ/л, ОР летальности составило 1,56 (ДИ 1,14:3,46; $p < 0,05$). При гипогликемии ($< 3,9$ ммМ/л) ОР летальности был наиболее высоким – 1,74 (ДИ 1,14:3,46; $p < 0,05$).

Заключение. В остром периоде ИМ у 44,4% больных манифестирует транзиторная гипергликемия, у 11,3% – гипогликемия, у 44,3% сохраняется изогликемия. Гипер- и гипогликемия сопряжены с тяжестью клинических проявлений заболевания, структурных и метаболических нарушений в миокарде и имеют неблагоприятное прогностическое значение.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, гипергликемия, диагностическая ценность, прогноз.

Aim. To study diagnostic and prognostic role of hyperglycemia in patients with acute phase of myocardial infarction (MI), according to five-year follow-up results.

Material and methods. In total, 130 men aged $47,1 \pm 1,7$ years were examined. In 75 patients, glucose level in venous blood was measured during acute MI phase, one week later, and after 21–26 days. Five-year follow-up data were available for 85,3% of the participants.

Results. All patients were divided into two clinical groups (cG), according to glucose level in acute MI phase: cG I ($n=43$) and cG II ($n=32$), with glucose levels of $4,74 \pm 0,85$ mM/l and $8,35 \pm 2,50$ mM/l, respectively ($p < 0,00001$). Five-year death rates in cG II and cG I were 66,6% and 48,6%, respectively ($\chi^2=2,79$; $p > 0,05$). Among patients with adverse outcomes, individuals with hypoglycemia during acute MI phase were prevalent (14,3% vs 7,1% in cG I). Maximal five-year survival was associated with isoglycemia and/or mild hyperglycemia. In patients with glucose level > 7 mM/l, death HR was 1,56 (CI 1,14:3,46; $p < 0,05$). For hypoglycaemia ($< 3,9$ mM/l), death HR was maximal – 1,74 (CI 1,14:3,46; $p < 0,05$).

Conclusion. In acute MI phase, transitory hyperglycemia was registered in 44,4% of the patients, hypoglycemia – in 11,3%, and isoglycemia – in 44,3%. Hyper- and hypoglycemia were associated with aggravated clinical course, structural and metabolic myocardial disturbances, and adverse prognosis.

Key words: Myocardial infarction, hyperglycemia, diagnostic value, prognosis.

Введение

Предпосылкой к настоящему исследованию послужила потребность анализа причин и следствий умеренно выраженной и не продолжительной по времени гипергликемии, которая имеет место у части больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при развитии острого коронарного синдрома (ОКС) и инфаркта миокарда (ИМ). В клинической практике на вопрос, насколько важна в диагностическом и прогностическом плане такая преходящая гипергликемия при ОКС, пока однозначного ответа нет. Об этом свидетельствуют публикации преимущественно зарубежных коллег, в которых сообщается о неблагоприятном прогностическом значении гипергликемии для отдаленных последствий ИМ [17,26,29,30], либо о ее индифферентности для прогноза заболевания [23]. В частности, в клиническом исследовании CARDINAL (the Complement And ReDuction of INfarct size after Angioplasty or Lytics) с участием 1469 больных, наблюдавшихся в течение 30-180 дней от развития острого ИМ (ОИМ), подтвержден неблагоприятный прогноз высоких уровней глюкозы, начиная с первых 24 часов заболевания [17]. Но такие долгосрочные клинические исследования, подтверждающие значимость гипергликемии для прогноза исходов ИМ у больных, не страдающих сахарным диабетом (СД), весьма немногочисленными [12,16]. Они по-своему уникальны во всем мире, в т.ч. и России. Остается не совсем ясной и диагностическая роль кратковременного повышения уровня глюкозы в клинических проявлениях острого и восстановительного периодов ИМ, как и механизмы ее формирования. Поэтому вопросы о том, надо ли нормализовать гипергликемию в остром периоде ИМ у лиц, не страдающих СД, а тем более, у имевших таковой в анамнезе, как и чем лучше это делать, остаются не решенными. Таким образом, обсуждаемая проблема актуальна, важна в теоретическом и практическом плане для врачей и патофизиологов, и ждет своего решения.

Цель настоящей работы — изучить диагностическую ценность гипергликемии в остром периоде заболевания ИМ и ее прогностическую значимость в процессе проспективного 5-летнего наблюдения больных после его развития.

Материал и методы

Настоящее исследование было когортным, проспективным и включало 130 мужчин в возрасте $47,1 \pm 1,7$ лет, находившихся на лечении в отделении реабилитации по поводу ОИМ и далее наблюдавшихся в течение 5 лет с контрольными обследованиями в течение первого года заболевания и через 1 и 5 лет после перенесенного ИМ. Диагноз ИБС и ИМ верифицировался по клиническим признакам и стандартным набором диагностических исследований. Последние включали регистрацию электрокардиограммы в динамике, ультразвуковое исследование сердца, у части больных — коронароангиографию и вен-

рикулографию, лабораторные исследования крови, в т.ч. общеклинические и биохимические: уровни трансаминаз — аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, креатинфосфокиназы (КФК) и мышечной КФК, билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, мониторинг показателей коагулограммы. Лечение проводили согласно принятым Рекомендациям по лечению ОКС и ИМ. За время нахождения в стационаре содержание глюкозы в венозной крови исследовалось в остром периоде ИМ, второе — спустя неделю от начала заболевания, третье — на 21-26 сутки. Во всех случаях, кроме первого, кровь забирали натощак утром с 8 до 9 час из кубитальной вены. Содержание глюкозы определяли глюкозурическим методом. На 21-26 день заболевания ИМ и спустя 5 лет одновременно с повторным определением уровня сахара в крови радиоиммунным анализом оценивали содержание инсулина. Образцы крови забирались во время выполнения велоэргометрического теста на толерантность к физической нагрузке при достижении пороговой мощности и появлении критериев ее прекращения. У части больных с повышенным уровнем глюкозы выполняли тест толерантности к глюкозе — нагрузку водным раствором 75 г глюкозы *per os*. Таким образом, была возможность анализировать как тяжесть клинических проявлений ИМ, так и его отдаленные исходы в зависимости от состояния показателя гликемии на момент манифестации заболевания. Кроме того, это позволило выявить и исключить из исследования пациентов с нарушенным углеводным обменом и страдавших СД. Из этой группы обследованных в остром периоде ИМ уровни глюкозы были определены у 75 больных. Из них проследить исходы до конечной точки (5-летний контроль) удалось у 64 участников (85,3%). Критериями исключения из группы наблюдения служили: СД в анамнезе и/или другие эндокринопатии, а также отказ пациента от участия в программе. Протокол исследований был согласован с этическим комитетом ГНИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН.

Статистическая обработка осуществлялась методами параметрической и непараметрической статистики с использованием пакета прикладных программ STATISTICA [5]. Рассчитывалась достоверность различий по *t*-критерию Стьюдента и — при неправильном распределении — по Колмогорову-Смирнову и/или Вилкоксоу для независимых количественных переменных. Качественные показатели сравнивались по таблицам сопряженности с расчетом критерия Пирсона [1]. За достоверность различий принимали $p < 0,05$. Данные представлены в виде значений среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Результаты

Первоначально всех участников разделили на 2 клинические группы (кГ) в зависимости от уровня глюкозы в остром периоде ИМ. Их клиническая характеристика представлена в таблице 1.

Диагностическая значимость гипергликемии. В I кГ вошли 43 пациента, с уровнем глюкозы от 2,4 до 5,9 ммоль/л (в среднем $4,74 \pm 0,85$ ммоль/л). Во II кГ ($n=32$) содержание глюкозы ранжировано от 5,9 до 15,5 ммоль/л (в среднем $8,35 \pm 2,50$ ммоль/л); ($p < 0,00001$). Обращало внимание, что пациенты II кГ были старше по возрасту и имели избыточную массу тела (МТ). У них чаще отмечали повторный

Таблица 1

Характеристика клинических групп в зависимости от уровня глюкозы в сыворотке венозной крови у больных в остром периоде ИМ

Показатели	Нормогликемия (I кГ)	Гипергликемия (II кГ)
Количество обследованных, n	43	32
Возраст, годы	48,7±6,5	45,6±7,7 *
ИМТ, кг/м ²	27,5±2,8	29,9±3,4*
Длительность стенокардии до ИМ, лет	1,38±1,20	1,56±1,15
Число лиц с повторными ИМ, n (%)	2 (5,1%)	4 (12,5%)
Сопутствующая АГ, n (%)	21 (48,8%)	18 (56,2%)
Курильщики, n (%)	35 (81,5%)	26 (81,2%)
Формы ИМ		
Мелкоочаговый, %	14,8	-
С подъемом ST, %	51,9	68,8
Q-образующий, %	33,3	31,2
Нарушения ритма сердца, n (%)	12 (29,6%)	8 (25%)
Функциональный класс ОН, у.е.	0,81±0,74	1,0±0,26
Развитие острой аневризмы, n (%)	6 (14,7%)	9 (29,4%)
Ранняя стенокардия, n (%)	13 (30,8%)	8 (25%)
Доля умерших больных, спустя 5 лет, %	48,6%	66,7%

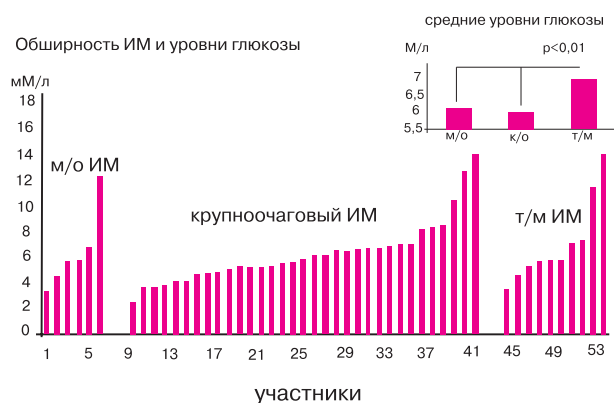
Примечание: абсолютные значения представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M±SD); * - p<0,05.

ИМ — у 4 vs 2 пациентов в I кГ. Более длительным был анамнез стенокардии — 1,38±1,2 и 1,56±1,15 лет, соответственно (p>0,05). Острый период заболевания у пациентов с гипергликемией отличался большим числом тяжелых форм ИМ — крупноочаговой (с подъемом ST) и трансмуральной, Q-образующей (Q-ИМ), хотя статистическая значимость между подгруппами не была достигнута (p=0,08). Во II кГ чаще формировались хронические аневризмы левого желудочка (ЛЖ) сердца ($\chi^2=8,7$, p<0,05), диагностировались тяжелые проявления острой сердечной недостаточности (ОСН) ($\chi^2=5,5$, p<0,05). Содержание глюкозы в сыворотке венозной крови в зависимости от тяжести повреждения миокарда в остром периоде заболевания оказалось неравномерным, колеблясь при каждой форме ИМ в достаточно широком диапазоне (рисунок 1). Однако среднее значение уровней глюкозы было статистически значимо выше у больных с Q-ИМ, составив 6,98±3,62 мм/л vs 6,14±3,0 и 6,04±2,35 мм/л при мелко- и крупноочаговых формах ИМ, соответственно (p₁₋₃—p₂₋₃<0,05). Размер ИМ коррелировал с уровнем глюкозы в остром периоде заболевания (r=0,22), наряду с возрастом (r=0,30), сопутствующей артериальной гипертензией (АГ) (r=0,22) и индексом МТ (ИМТ) (r=0,26).

Значение гипергликемии для 5-летнего прогноза заболевания. Доля умерших спустя 5 лет во II кГ составила 66,6% vs 48,6% в I кГ ($\chi^2=2,79$, p>0,05). Была проанализирована зависимость 5-летнего выживания больных от показателя уровня гликемии в остром периоде заболевания, используя принцип метода Каплана-Мейера (рисунок 2). Анализ соотношений выживания не выявил статистически значимых различий между I и II кГ. Между тем, ретроспективный анализ содержания глюкозы в группах

выживших и умерших больных спустя 5 лет также показал, что у 59,3% выживших пациентов в остром периоде заболевания преобладала нормогликемия, тогда как среди умерших в течение ближайших 5 лет ее доля составила только 37,1% ($\chi^2=9,0$, p<0,01). Интересно, что в группу неблагоприятных исходов вошла большая часть больных, у которых в остром периоде ИМ имела место гипогликемия (14,3% vs 7,1% в I кГ). Это позволяет рассматривать показатель гликемии как самостоятельный прогностический фактор, независимо от качества и характера проводившейся медикаментозной терапии, которая у всех участников была сопоставима. Был выполнен анализ относительного риска (ОР) и отношения шансов (ОШ) неблагоприятного исхода у пациентов I и II кГ в отдаленном периоде заболевания [5]. Оказалось, что ОР во II кГ (с гипергликемией) составил 1,45 vs I кГ — доверительный интервал (ДИ) 1,08; 2,27 (p<0,05), а ОШ летального исхода в группе гипергликемии составило 2,36 — ДИ 1,21; 6,63 (p<0,05).

Оценивались линейные риски летальности и выживания в зависимости от содержания глюкозы в остром периоде ИМ (рисунок 3). Для этого стратифицировали больных по 3 уровням глюкозы: 2,4–3,9 мм/л; 4–6,9 мм/л и > 7 мм/л, в которых распределили больных 8, 28 и 27 соответственно. Установлено, что наиболее высокие показатели выживания пациентов в отдаленном периоде ИМ ассоциированы с изогликемией и/или умеренным повышением глюкозы. ОР летальности у таких больных оказался < 1 (ОР=0,63, ДИ -1,04; 1,75). В то же время у больных с уровнем глюкозы > 7 мм/л ОР летальности оказался в 1,56 раз выше такового при изогликемии (ДИ 1,14; 3,46, p<0,05), что практически соответствовало общегрупповому показателю 1,45. Нашел



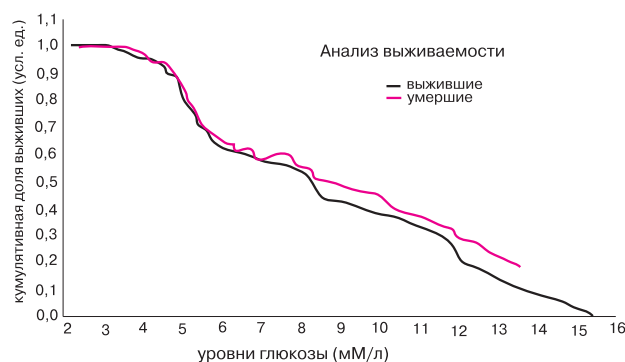
Примечание: Статистически значимо более высоким оказалось содержание глюкозы в подгруппе пациентов с Q-ИМ ($p < 0,05$).

Рис. 1 Индивидуальное распределение уровней глюкозы в сыворотке венозной крови в остром периоде ИМ в зависимости от размера ИМ (мелкоочаговый, с подъемом интервала ST, Q-ИМ).

подтверждение выявленный факт, что гипогликемия ($< 3,9$ мМ/л) также связана с ухудшением прогноза выживания. Причем ОР летальности у этих пациентов был наиболее высоким и составил 1,74 (ДИ 1,14; 3,46, $p < 0,05$). Справедливости ради следует отметить, что число пациентов с низким содержанием глюкозы было небольшим ($n=8$), а потому делать категорические выводы представляется не корректным, хотя подобные результаты получены и в других исследованиях [17].

Обсуждение

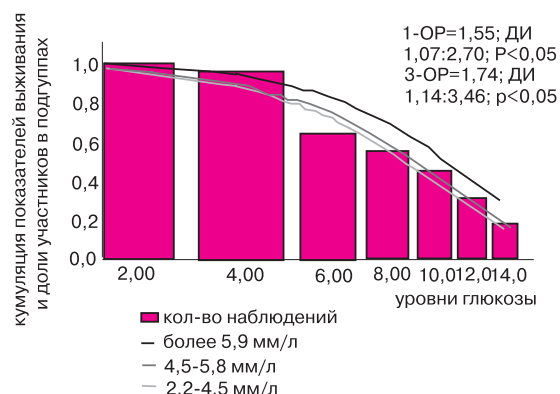
Раннее было показано, что клиническая манифестация ИБС происходит тогда, когда уровень потребляемого миокардом кислорода (O_2) снижается на ~ 40-45% [8]. Благодаря данным экспериментальных и клинических исследований особенностей метаболизма миокарда, обобщенным в обзоре [7], в настоящее время сложилось представление, что в здоровом миокарде для удовлетворения его энергетических потребностей основной объем потребляемого O_2 (70%) расходуется на окисление свободных жирных кислот (СЖК), несколько меньше — на утилизацию глюкозы. Менее чем 10% доставляемого к сердцу O_2 используется митохондриями для окисления продуктов, образуемых в процессе промежуточного метаболизма (лактата, пирувата, глицерола, кетонных тел и т.д.), либо поступающих в миокард извне (например, аминокислот). В связи с тем, что момент манифестации ИБС обусловлен снижением доставки в миокард адекватного потребностям сердца количества O_2 , логично предположить, что в результате развивающейся ишемии общая эффективность метаболизма миокарда сокращается настолько, что вырабатываемый кардиомиоцитами (КМЦ) объем аденозинтрифосфата (АТФ) перестает удовлетворять его энергетическим потребностям. В исследованиях метаболизма миокарда методом позитронно-эмиссионной томогра-



Примечание: Доля летальных исходов в группе нормогликемии составила 48,6%, тогда как в группе гипергликемии — 66,7% ($p > 0,05$). Число пациентов с нормогликемией и гипергликемией ($n=43$ и $n=32$ соответственно).

Рис. 2 Распределение выживаемости в зависимости от уровня глюкозы в остром периоде ИМ спустя 5 лет после развития ИМ.

фии с [^{18}F]-флуоридиоксиоглюкозой, [^{11}C]-пальмитатом, рядом других маркеров в условиях кратковременных, но повторяющихся эпизодов ишемии, тем более после окклюзии инфаркт-связанной коронарной артерии (КА) показано, что миокардиальный коронарный кровоток в инфарктированной зоне полностью не прекращается, но резко снижается его объемная скорость. При этом окисление СЖК сокращается вследствие гипоксического «ареста» реакции β -окисления в митохондриях [13,20-22,25,27,28]. Одновременно активизируется гликолитический путь синтеза энергии как более экономный в потреблении O_2 , но менее эффективный по производительности АТФ. Вероятно, благодаря этому, в условиях острой коронарной/кислородной недостаточности миокард в той или иной степени сохраняет свою жизнеспособность и функции [14,28]. Таким образом, при развитии ИБС глюкоза становится наиболее приоритетным источником АТФ для миокарда, т.к. способна окисляться как с участием O_2 (аэробный пентозофосфатный путь), так и без него (анаэробное окисление по пути Эмбдена-Мейергофа-Парнаса) [2,6,25,27,33]. Уровень глюкозы в крови регулируется многими гормонами, включая инсулин, кортизол, тиреоидные, соматотропин, глюкагон, адреналин и ряд других, а также их медиаторами [2,6,31]. В последние годы признано, что инсулин является одним из ведущих гормонов, отвечающих за транспорт глюкозы внутрь клеток [14,18,19]. Между тем установлено, что у больных ИБС уже на ранних стадиях заболевания формируется состояние латентной инсулинорезистентности (ИР), связанное, вероятно, с ремоделированием структуры венечных сосудов (их обменного звена) и развитием эндотелиальной дисфункции [7-9]. При стрессовых ситуациях, потенцирующих недостаток O_2 в миокарде, ИР проявляется базальной гиперинсулинемией (ГИ) [10]. В условиях стойкой либо преходящей повторяющейся ишемии ИР стано-



Примечание: Наиболее высокими оказались ОР летальности у больных с низкими (3) и высокими (1) уровнями глюкозы (n=8 и n=26 соответственно). Наиболее благоприятный прогноз имел место во 2 подгруппе больных (n=38 чел), в которой ОР < 1 (0,63).

Рис. 3 Оценка выживания и распределения ОР летальности больных ОИМ в зависимости от уровней глюкозы в остром периоде заболевания.

вится на какое-то время перманентной, что наблюдали в настоящем исследовании (данные были частично опубликованы [10]). В ходе анализа результатов работы отмечено, что индивидуальная реакция гормонов, регулирующих, в частности, миокардиальный метаболизм, в условиях ОИМ весьма неоднородна, что также подтверждается данными литературы [3,4]. Возможно, это связано с тем, что у каждого больного состояние гормонального гомеостаза, управляющего процессами метаболизма, определяется преморбидными условиями жизни, прежде всего конституциональными и анамнестическими «факторами риска» и, как следствие, метаболическим резервом организма на момент возникновения ИМ.

Хотя некроз миокарда чаще развивается при прекращении коронарного кровотока в бассейне инфаркт-связанной КА, однако не только калибр артерии и уровень окклюзии детерминируют формирование глубины и площади ИМ [28]. В не меньшей степени в развитии ИМ участвует микроциркуляторное (МЦ) звено коронарного русла. В зависимости от преобладания уровня нарушений — проксимальная окклюзия КА, МЦ звено и/или смешанные, — зона ИМ характеризуется разной степенью «мозаичности» своей структуры [11] и метаболической активности [15,19,20,25]. Получены доказательства, подтверждающие, что при ИМ энергетический баланс КМЦ поддерживается именно благодаря гиперфункции аэробного и/или анаэробного гликолиза [13,18-20,22,24,27]. В ишемизированных зонах миокарда увеличивается потребление глюкозы; соответственно возрастает необходимость ее доставки к КМЦ, а значит — и потребность в инсулине. В свете этих новых данных правомерно ожидать определенных взаимосвязей между тяжестью повреждений миокарда и теми метаболическими показателями, которые обеспечивают его энергетическую поддержку.

Действительно, в исследованиях такая взаимосвязь наблюдается. В условиях острой коронарной недостаточности, приведшей к развитию ИМ, у 44,4% пациентов манифестировала гипергликемия, особенно значимая у больных с тяжелыми формами заболевания и формированием зубца Q (рисунок 1). Данные КАГ свидетельствуют, что Q-ИМ чаще всего формируется при окклюзии субэпикардиальных КА в проксимальных отделах. Это сразу выключает из кровоснабжения значительную площадь миокарда. Возникающий в КМЦ дефицит O_2 сам по себе индуцирует компенсаторную гипергликемию и ГИ, т.к. в случае недостаточного поступления глюкозы развивается энергетический дефицит миокарда, сердечная слабость и несостоятельность его функций. В настоящем исследовании выраженная гипергликемия (≥ 7 мм/л) была установлена у 25,8% обследованных; она оказалась связанной не столько с размером ИМ, сколько с уровнем ГИ из-за развившейся ИР. Только у 1/5 больных обширность миокардиальных повреждений имела прямую корреляционную взаимосвязь с уровнем глюкозы ($r=0,22$). В то же время у 11,3% больных наблюдалось снижение содержания глюкозы крови < 3,9 мм/л, что также не зависело от формы ИМ; однако и то, и другое состояние оказалось неблагоприятным прогностическим фактором выживания в ближайшие 1-5 лет, хотя механизмы таких изменений, вероятно, различны.

Заключение

Таким образом, в остром периоде ИМ у 44,4% больных манифестирует транзиторная гипергликемия ($\geq 6,1$ мм/л), еще у 11,3% имеет место гипогликемия (< 3,9 мм/л) и лишь у 44,3% сохраняется изогликемия. Показатели гипер- и гипогликемии сопряжены со степенью клинической выраженности заболевания, а также структурных и метаболических нарушений в миокарде, а потому могут служить маркерами тяжести последних. Нарушения углеводного метаболизма в остром периоде ИМ имеют неблагоприятное прогностическое значение для выживания у 66,6% больных в ближайшие 1-5 лет после его развития, не зависимо от проводимой стандартной терапии. Правильная оценка роли как гипергликемии, так и гипогликемии у больных ОКС, ИМ, их своевременное определение могли бы стать предпосылками для разработки патогномичной лечебной тактики коррекции нарушений миокардиального метаболизма в остром периоде заболевания. Необходимы изучение механизмов возникновения и учет этих состояний при создании адекватных реабилитационных программ на ранних и последующих этапах восстановительного лечения, что, возможно, поможет максимально сохранить жизнеспособность и функции миокарда у больных, перенесших ИМ, и продлить их жизнь.

Литература

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. ПМ «Практика» 1999; 459 с.
2. Городецкий В.К. Патфизиология углеводного обмена. Клинический диагноз 2006; 2: 26-32.
3. Касаткина Л.В., Пивоваров В.Н., Маркова Е.В. и др. Гормоны крови при хронической ишемической болезни сердца и остром инфаркте миокарда. Кардиология 1979; 12: 93-8.
4. Оганов Р.Г., Александров А.А., Виноградова И.В. и др. Содержание иммунореактивного инсулина, катехоламинов в плазме крови и нарушение углеводного обмена у больных инфарктом миокарда. Кардиология 1975; 15(9): 91-100.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва, Изд-во «Медиа Сфера» 2006; 2-е издание: 312 с.
6. Титов В.Н. Изогликемический интервал крови и механизмы его регуляции: факты и гипотезы (обзор литературы). Клинический диагноз 2001; 3: 3-10.
7. Телкова И.Л., Тепляков А.Т. Клинические и патофизиологические аспекты влияния хронической гипоксии/ишемии на энергетический метаболизм миокарда. Обзор литературы. Клинический диагноз 2004; 3: 4-11.
8. Телкова И.Л., Крылов А.Л., Гольцов С.Г. и др. Гиперинсулинемия при микрососудистом поражении коронарных артерий как возможный диагностический критерий ишемической дисфункции миокарда. Клинический диагноз 2005; 6: 43-7.
9. Телкова И.Л., Тепляков А.Т. Взаимосвязи между изменениями коронарного кровотока, энергетическим метаболизмом миокарда и гиперинсулинемией у больных ишемической болезнью сердца. (обзор литературы). Кардиология 2005; 8: 61-8.
10. Телкова И.Л., Тепляков А.Т., Карпов Р.С. Клинические условия манифестации гиперинсулинемии у больных ишемической болезнью сердца. Клинический диагноз 2006; 4: 18-23.
11. Телкова И.Л., Фадеев М.В., Кондратьев М.Ю., Тепляков А.Т. Особенности течения острого инфаркта миокарда у больного с микрососудистым поражением коронарных артерий. Клинический пример. Вест аритмол 2007; 47: 64-7.
12. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction — executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). JACC 2004; 44: 671-719.
13. Apstein CS. Metabolic approaches in ischemic heart disease. Eur Heart J 1999; 1(Suppl.O): O1-11.
14. Devos P, Chiolerio R, Van den Berghe G, Preiser JC. Glucose, insulin and myocardial ischaemia. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006; 9(2): 131-9.
15. Gale CP, Kashinath C, Brooksby P. The association between hyperglycemia and elevated troponin levels on mortality in acute coronary syndromes. Diab Vasc Dis Res 2006; 3(2): 80-3.
16. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED, et al. American College of Endocrinology Task Force on Inpatient Diabetes Metabolic Control. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. Endocrin Pract 2004; 10: 77-82.
17. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. Eur Heart J 2006; 27(11): 1289-97.
18. Iozzo P, Chareonthaitawee P, Terlizzi MD, et al. Regional myocardial blood flow and glucose utilization during fasting and physiological hyperinsulinemia in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 2002; 282(5): E1163-71.
19. King LM, Opie LH. Glucose delivery is a major determinant of glucose utilization in the ischemic myocardium with a residual coronary flow. Cardiovasc Res 1998 Aug; 39(2): 381-92.
20. McNulty PH, Jagasia D, Cline GW, et al. Persistent changes in myocardial glucose metabolism in vivo during reperfusion of a limited-duration coronary occlusion. Circulation 2000; 101: 917-22.
21. Ng DW, Sathish S, Khan A, et al. Identification of hibernating myocardium by acoustic microscopy. Ultrasound Med Biol 2004; 30(5): 693-6.
22. Opie LH. Cardiac metabolism in ischemic heart disease. Arch Mal Coeur Vaiss 1999; 92(12): 1755-60.
23. Rasoul S, Ottervanger JP, Bilo HJ, et al. Glucose dysregulation in nondiabetic patients with ST-elevation myocardial infarction: acute and chronic glucose dysregulation in STEMI. Neth J Med 2007; 65(3): 95-100.
24. Remondino A, Rosenblatt-Velin N, Montessuit C, et al. Altered expression of proteins of metabolic regulation after myocardial infarction. Mol Cell Cardiol 2000; 32(11): 2025-34.
25. Schelbert HR. Linking myocardial metabolism and viability using radionuclide techniques. Eur J Cardiol 1999; 1(Suppl.O): O11-9.
26. Straumann E, Kurz DJ, Muntwyler J, et al. Admission glucose concentrations independently predict early and late mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary or rescue percutaneous coronary intervention. Am Heart J 2005; 150(5): 1000-6.
27. Taegtmeyer H, King LM, Jones BE. Energy substrate metabolism, myocardial ischemia, and targets for pharmacotherapy. Am J Cardiol 1998; 82(5A): 54K-61.
28. Taegtmeyer H. Myocardial ischemia, fluorodeoxyglucose and severity of coronary artery stenosis: the complexities of metabolic remodeling in hibernating myocardium. Circulation 2004; 109(12): e167-70.
29. Timmer JR, van der Horst IC, Ottervanger JP, et al. Prognostic value of admission glucose in non diabetic patients with myocardial infarction. Am Heart J 2004; 148(3): 399-404.
30. van der Horst IC, Nijsten MW, Vogelzang M, Zijlstra F. Persistent hyperglycemia is an independent predictor of outcome in acute myocardial infarction. Cardiovasc Diabetol 2007; 6: 2-6.
31. Young LH, Russell RR, Yin R, et al. Regulation of myocardial glucose uptake and transport during ischemia and energetic stress. Am J Cardiol 1999; 83(12A): 25H-30.

Поступила 10/08-2007

Сравнительный анализ интрамиокардиальной аутологичной трансплантации постнатальных стволовых клеток из периферической крови и жировой ткани у больных в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST после эффективной тромболитической реперфузии и стентирования коронарных артерий

А.Н. Харламов, О.Г. Смоленская¹, Я.Л. Габинский, Э.К. Бос²

ГУЗ СО Клинико-диагностический центр «Кардиология». Екатеринбург; Россия; ¹ООО Городская больница №41. Екатеринбург, Россия; ²Медицинский центр Университета Гронинген. Гронинген, Нидерланды

Comparative analysis of intramyocardial autotransplantation of postnatal stem cells from peripheral blood and adipose tissue in patients with acute phase of myocardial infarction, ST segment elevation, after effective thrombolytic reperfusion and coronary artery stenting

A.N. Kharlamov, O.G. Smolenskaya¹, Ya.L. Gabinsky, E.K. Bos²

Clinical and Diagnostic Center "Cardiology". Yekaterinburg; Russia; ¹City Clinical Hospital No. 41. Yekaterinburg, Russia; ²Medical Center, Groningen University. Groningen, the Netherlands.

Цель. Сравнительный анализ различных техник трансплантации стволовых клеток (СК) из периферической крови и жировой ткани для определения наиболее оптимального метода в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ).

Материал и методы. В исследование включены 90 больных с острым ИМ. Пациенты были рандомизированы на 3 группы: основная (n=31), группа сравнения (n=27) и группа контроля (n=32). Пациенты основной группы через 1 сутки после рандомизации в течение 5 дней получали комбинированную терапию цитокинами, трансплантацию СК путем зондирования артерий на 6-9 сутки после рандомизации. Больным из группы сравнения трансплантировали мезенхимальные СК, полученные из жировой ткани. В группе контроля пациенты получали только стандартную терапию. Контроль исследуемых показателей осуществляли до трансплантации, через 1, 3, 6 и 12 месяцев после рандомизации.

Результаты. В группе сравнения более быстро увеличилась сократительная способность миокарда, однако в отдаленном периоде это преимущество отсутствовало. Глобальная сократимость миокарда увеличилась в среднем на 25,2% ($p<0,05$) в основной группе и группе сравнения; в группе контроля она уменьшилась в среднем на 29,4% ($p<0,05$). За 12 месяцев после острого ИМ изменился ФК ХСН в среднем с 2,8 до 1,1 в основной группе ($p<0,05$); с 2,9 до 1,3 в группе сравнения ($p<0,05$); в группе контроля — с 2,7 до 2,2 ($p<0,05$). Через 12 месяцев в основной группе случаи смертельного исхода отсутствовали, в группе сравнения — 1 случай; в группе контроля — 10 ($p<0,05$). Через 12 месяцев объем рубца в основной группе составлял 5,7% массы левого желудочка, в группе сравнения — 7,5%, в группе контроля — 42,3%.

Заключение. Аутологичная трансплантация СК из периферической крови и жировой ткани является высоко эффективным и безопасным методом лечения острого ИМ.

Ключевые слова: стволовые клетки, антитромботическая терапия, острый инфаркт миокарда.

© Коллектив авторов, 2007

Тел./факс: (343) 257-70-79, 976-15-74

E-mail: dr_kharlamov@bk.ru

Aim. To compare various techniques of peripheral blood and adipose tissue stem cell (SC) transplantation and identify its optimal method for acute phase of myocardial infarction (MI).

Material and methods. The study included 90 patients with acute MI. The participants were randomized into three groups: main group (n=31), comparison group (n=27), and control group (n=32). Main group received five-day combined cytokine therapy, starting 24 hours after randomization; at Day 6-9 after randomization, SC transplantation was performed by artery catheterization. Comparison group received adipose tissue mesenchymal SC. Control group was administered standard therapy only. All assessed parameters were measured before transplantation, and 1, 3, 6, and 12 months after randomization.

Results. In comparison group, myocardial contractility increased more rapidly in the short term, but not in the long-term follow-up. Global myocardial contractility increased by 25,2% ($p<0,05$) in main and comparison groups; in control group, it decreased by 29,4% ($p<0,05$). During 12 months after acute MI, KC of CHF had increased from 2,8 to 1,1 in main group ($p<0,05$), from 2,9 to 1,3 in comparison group ($p<0,05$), and from 2,7 to 2,2 in control group ($p<0,05$). At 12 months, no deaths were registered in main group, with one death in comparison group and 10 deaths in control group ($p<0,05$). At 12 months, scar volume was 5,7% of left ventricular myocardial mass in main group, 7,5% in comparison group, and 42,3% in control group.

Conclusion. Peripheral blood and adipose tissue SC autotransplantation was a highly effective and safe method for acute MI treatment.

Key words: Stem cells, antithrombotic therapy, acute myocardial infarction.

Несмотря на эффективность современных методов лечения, по-прежнему существует необходимость в разработке принципиально новых подходов к лечению острого инфаркта миокарда (ОИМ) как одной из наиболее грозных форм ишемической болезни сердца (ИБС). Отсутствие репродуктивной способности кардиомиоцитов (КМЦ) взрослых млекопитающих давно стало общепризнанным фактом: КМЦ не пролиферируют; замещение дефекта сердечной мышцы происходит без их участия, в основном за счет пролиферации клеток стромы (фибробластов) [19,36]. Существовало мнение, что если возникло повреждение сердечной мышцы, то оно необратимо и проявляется ремоделированием миокарда, часто закономерно заканчиваясь развитием сердечной недостаточности (СН) в течение нескольких месяцев или лет [9]. Однако еще в 60-х годах прошлого века было показано, что можно стимулировать образование бластоподобных клеток в поврежденном миокарде [19]. Сравнительно недавние исследования показали наличие в миокарде млекопитающих популяции незрелых регионарных клеток со свойствами стволовых [13,15,20,21]. В 2003г были обнаружены C-kit⁺ клетки в биоптатах сердец пожилых людей с гипертрофией миокарда и у больных идиопатической дилатационной кардиомиопатией [23,26]. В 2004г были выделены и описаны регионарные стволовые клетки (СК) из миокарда человека [24]. По всей видимости, эти клетки активно принимают участие в регенерации миокарда, однако их объем в ткани сердца настолько мал, что не имеет большого клинического значения. В то же время в реальной практике могут оказаться полезными аутологичная донация СК миокарду и цито-

киновая стимуляция регенерации и миграции регионарных СК сердца, а также СК сторонней популяции костного мозга к очагу поражения [30,38].

Немногочисленные пилотные исследования показали, что интракоронарная аутологичная трансплантация клеток-предшественников костного мозга или периферической крови может улучшить функцию левого желудочка (ЛЖ) в острую фазу и после ОИМ [15,20,21,23,24,31]. Эффект СК связывают с поставкой миокарду сократительных и проводниковых элементов (за счет трансдифференциации и слияния клеток), в т.ч. донацией митохондрий, стимуляцией регионарных репаративных процессов, секрецией цитокинов, а также стимуляцией неоангигенеза и развития коллатерального кровотока [3,4,8,12,19]. В настоящее время требуются дополнительные исследования, направленные на поиск оптимального метода трансплантации СК при ОИМ.

Целью исследования было провести сравнительный анализ различных техник трансплантации СК из периферической крови и жировой ткани для выявления наиболее оптимального метода в остром периоде ИМ после эффективного тромболиза тенекеплазой и стентирования коронарных артерий (СКА) на фоне комбинированной антитромботической, антигипертензивной и гиполипидемической терапии.

Материал и методы

В исследование включены 390 пациентов с ОИМ, проходящих лечение в Медицинском центре Университета Гронинген (Нидерланды) и нескольких лечебно-профилактических учреждениях г. Екатеринбурга (Россия). Пациенты были рандомизированы в 3 группы: основная

Таблица 1

Медикаментозная терапия в группах больных (n=390)

Лекарственные средства	Основная группа (n=131)	Группа сравнения (n=127)	Группа контроля (n=132)
Аспирин 125 мг вечером*, 325 мг при поступлении	100%	97%	100%
Клопидогрел 75 мг 1 раз в сутки после инфузии эптифибатид в течение 6-12 месяцев	100%	100%	100%
Гепарин по схеме 5000ЕД болюсно, далее инфузия со скоростью 1000ЕД/час	97%	97%	100%
Тенектеплаза 1000МЕ/ 10 кг в/в болюсно при поступлении	100%	100%	100%
Эптифибатид 250 мкг/кг болюсно через 3 часа после введения тенектеплазы/ за 10-60 минут до стентирования; далее 3 мкг/кг/мин в течение 24 часов [34, 37]	100%	100%	100%
Изосорбид-5-монострат МВ 40 мг утром	62%	51%	78%
Розувастатин 40-80 мг вечером*	100%	100%	100%
Телмисартан 40 мг 2 раза в сутки	100%	100%	100%
Беназеприл 10-20 мг утром	94%	100%	97%
Гидрохлортиазид 25 мг утром*	100%	100%	100%
Торасемид 10-20 мг утром	56%	67%	43%
Спиринолактон 25 мг 3 раза в сутки	58%	74%	58%
Метопролола сукцинат 25-50 мг 2 раза в сутки*	100%	100%	100%
Метформин 500 мг 1 раз в сутки*	97%	100%	97%
Концентрат ω -3-кислот этиловых эфиров 1,0 г 2 раза в сутки*	100%	100%	100%
Сибутрамин 10 мг 1 раз в сутки	68%	85%	49%
Винпоцетин форте 10 мг 3 раза в сутки*	100%	100%	87%
Фенотропил 100 мг 3 раза в сутки*	100%	100%	97%
Флувоксамин 50-100 мг вечером	100%	100%	100%
Другие	24%	10%	9%

Примечание: *p>0,05. Различия между группами недостоверны.

(n=131), группа сравнения (n=127) и группа контроля (n=132).

Критериями включения служили: возраст 45-70 лет, лица обоего пола, масса тела (МТ) – 65-90 кг; первичный ОИМ передней стенки ЛЖ с зубцом Q и подъемом сегмента ST; 3 или более сегментов гипокинеза по данным эхокардиографии (ЭхоКГ); диагностически достоверный подъем уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК) и Т-тропонинов; ультразвуковое исследование (УЗИ) с обнаружением признаков диастолической дисфункции ЛЖ; дислипидемия (ДЛП) любого типа; уровень интерлейкина-2 (ИЛ-2) сыворотки < 2,5 МЕ/мл.

Критерии исключения: поздняя госпитализация, полная атриовентрикулярная (АВ) блокада, кардиогенный шок, а также тяжелые состояния, препятствующие включению пациентов в протокол; лица с заболеваниями печени/ с высоким уровнем печеночных ферментов; пациенты, перенесшие острые состояния (инфекции, травмы, операции) в период < 2 месяцев до начала исследования; лица, злоупотребляющие алкоголем; беременные и кормящие женщины; лица, принимающие препараты, плохо сочетающиеся с использованной медикаментозной терапией; пациенты, решившие выйти из исследования; неоправданное несоблюдение плана исследования.

Рандомизация проводилась при поступлении среди пациентов с электрокардиографическими (ЭКГ)-изменениями, характерными для ОИМ, а также с продолжительностью болевого приступа не более 6 часов и показаниями для тромболизиса, а также последующего СКА с установкой «покрытых» стентов CYPHER [7,14,37]. Пациенты основной группы через 1-3 дня после рандомизации в

течение 5 дней получали комбинированную терапию цитокинами, стимулирующими мобилизацию СК из костного мозга и других тканевых депо. Использовались: ленограстим из расчета 5 мкг/кг/сут. утром и вечером подкожно (п/к) по полдозы; алдеслейкин 18 млн МЕ/сут. п/к и молграмостим из расчета 10 мкг/кг/сут. п/к [15,30]. Далее получали СК путем цитафереза периферической крови методом большого объема с обработкой до 4-6 ОЦК = 10-15 л, 2-6 часов. Использовалась аферезная система cobeSpectra фирмы Gambro BCT. Далее для более чистого отбора проводилась флуорисцентно-активированная сортировка SP+ СК (FACS), с витальным красителем Hoechst (аппарат Dako Cytomation: MoFlo) [23,24]. Таким образом, получали гетерогенный микст СК сторонней популяции (side population) костного мозга, периферической крови и других тканевых депо, в т.ч. гематопозитские СК, мезенхимальные СК, мультипотентные взрослые СК и эндотелиальные клетки-предшественники [30,31,38]. Далее выполнялись очистка, терапевтическое клонирование [6,11,19], обработка, культивирование, криохранение, генетический и онкоконтроль. От каждого пациента было получено 40-50 • 10⁶ СК. Трансплантация проводилась в Нидерландах путем зондирования артерий (рентгенохирургически) на 6-9 сутки после рандомизации с инфузией 2-3 раза по 2-3 мл через каждые 2-3 минуты. Использовалась система электро-анатомического картирования и интрамиокардиального инъецирования NOGA и CARTO XP (Biosense Webster).

Больным из группы сравнения трансплантировали мезенхимальные СК, полученных из жировой ткани с использованием системы Celution System (Cytori

Таблица 2

Исходные характеристики пациентов (n=390)*

Показатели	Основная группа (n=131)	Группа сравнения (n=127)	Группа контроля (n=132)
Клинические данные			
Возраст, лет	58,32±9,12	59,44±10,26	57,25±7,68
Мужской пол, n (%)	123 (93,9%)	119 (93,7%)	107 (81,1%)
Степень АГ (по рекомендациям Joint National Committee - JNC7, США):			
I ст., n (%)	20 (15,3%)	24 (18,9%)	27 (20,5%)
II ст., n (%)	111 (84,7%)	103 (81,1%)	105 (79,5%)
САД, мм рт.ст.	165,22±12,68	169,35±10,25	162,74±7,84
ДАД, мм рт.ст.	101,25±11,25	102,27±12,96	100,94±9,47
Наследственная предрасположенность по ИБС, n (%)	77 (58,8%)	84 (66,1%)	94 (71,2%)
Коронарный анамнез, n (%)	49 (37,4%)	43 (33,8%)	58 (43,9%)
СН, n (%)	55 (41,9%)	65 (51,2%)	64 (48,5%)
Инсульт в анамнезе, n (%)	16 (12,2%)	19 (14,9%)	9 (6,8%)
СД, n (%)	45 (34,4%)	48 (37,8%)	55 (41,7%)
ИМТ, кг/м ²	29,35±3,96	27,59±3,95	29,95±7,89
Ожирение, n (%)	56 (42,7%)	44 (34,6%)	51 (38,6%)
Нарушения ЛС, n (%)	97 (74,1%)	91 (71,7%)	94 (71,2%)
МС, n (%)	68 (51,9%)	76 (59,8%)	84 (63,6%)
Курение, n (%)	95 (72,5%)	91 (71,7%)	99 (75%)
Хронические сопутствующие заболевания, n (%)	81 (61,8%)	87 (68,5%)	96 (72,7%)
ТДР, n (%)	115 (87,8%)	125 (98,4%)	119 (90,2%)
Лабораторные и ангиографические данные			
Общий ХС (ОХС), ммоль/л	6,25±2,11	6,11±3,28	7,22±3,68
ХС ЛВП, ммоль/л	1,04±0,34	1,03±0,17	1,01±0,62
ХС ЛНП, ммоль/л	3,74±1,07	3,78±1,08	3,11±1,86
ТГ, ммоль/л	1,91±0,94	2,12±0,92	3,04±1,48

Примечание: * статистические различия в обеих группах недостоверны (p>0,05); ДАД – диастолическое АД; ИМТ – индекс МТ; ЛС – липидный спектр.

Therapeutics) [5,17,27]. Система позволила в течение одного часа, без процедуры цитокиновой стимуляции и культивирования, получить объем СК из расчета 0,5–2 • 10⁶/кг МТ. Трансплантацию проводили во время процедуры СКА с использованием систем NOGA и CARTO XP (Biosense Webster) в Нидерландах. В группе контроля пациенты получали только стандартную терапию; трансплантация СК и цитокиновая стимуляция не проводились.

Первичная конечная точка: фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ). Вторичные конечные точки: функциональный класс (ФК) хронической СН (ХСН) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA); ФК стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов; смерть от сердечно-сосудистых катастроф; частота повторного ИМ; размер некроза (по данным ОФЭКТ, GE Medical Systems), конечное диастолическое давление (КДД) по данным ЭхоКГ; рестеноз внутри стента; «большие» кровотечения; уровень систолического артериального давления (САД); холестерин (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП), высокой плотности (ЛВП) и триглицериды (ТГ).

Исследуемые показатели контролировали до трансплантации, через 1, 3, 6 и 12 месяцев после рандомизации. Все пациенты получали лечение в соответствии с рекомендациями Американского общества кардиологов [7,14,22,25,28,29,34,35,37], включая стандартные программы реабилитации, основанные на изменении диеты, образа жизни и отказа от курения, а также медикаментозную терапию, представленную в таблице 1.

Ожидаемые побочные эффекты: головная боль, головокружение, снижение концентрации внимания, тошнота, симптомы желудочной диспепсии, боли в животе,

общая слабость, диарея, боли в грудной клетке, сердцебиения, полиурия; изменения в содержании печеночных ферментов, в т.ч. КФК, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и др.

Статистический анализ. Результаты исследования представлены с учетом среднего отклонения ($M \pm m$). Для анализа двух групп использовались t-критерий Стьюдента и u-критерий Манна-Уитни.

Результаты

С целью оценки динамики исследуемых показателей ниже приводится исходная характеристика обеих групп (таблица 2).

Тромболизис мутантным тканевым активатором плазминогена проводился всем пациентам, участвовавшим в исследовании, на фоне терапии гепарином (таблица 1). С целью улучшения свертываемости крови при процедуре СКА использовали антагонист рецепторов Пб/Ша эпителифатид. На протяжении 6–12 месяцев после СКА все больные получали клопидогрел. За время лечения антитромботическими средствами не было зарегистрировано ни одного случая «большого» кровотечения, в частности внутримозговых кровоизлияний и системных кровотечений. Отсутствовали иммунологические нарушения, артериальная гипотония и случаи разрыва миокарда как побочные эффекты тромболитической терапии (ТЛТ). В 46% случаев наблюдались подкожные гематомы, в т.ч. в месте пункции. Эф-

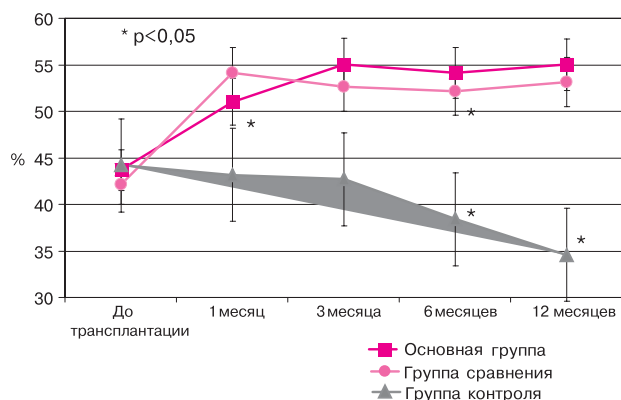


Рис. 1 Изменение ФВ ЛЖ через 6 месяцев после рандомизации.

фективность ТЛТ подтверждена динамикой ЭКГ и последующей коронароангиографией с восстановлением кровотока до степени TIMI III (Thrombolysis in Myocardial Ischemia, Phase III). Частота рестеноза внутри стента в течение 12 месяцев во всех группах составила 2,3% (n=9). Повторное инвазивное вмешательство было необходимо в 3,8% случаев (n=15). Случаев стент-тромбоза в течение 12 месяцев исследования не зафиксировано.

Не было отмечено тяжелых осложнений цитокиновой терапии, в частности отсутствовали клинические и лабораторные проявления наиболее опасного синдрома повышенной сосудистой проницаемости. 12 больных основной группы (9,2%) жаловались на тошноту, головную боль, боль в грудной клетке, общую слабость, полиурию, желудочную и кишечную диспепсию, по всей видимости, непосредственно связанные с приемом комбинированной цитокиновой терапии.

Анализ изменения ФВ ЛЖ представлен на рисунке 1. Тактика лечения, использованная в группе сравнения, приводит к более быстрому увеличению сократительной способности миокарда, однако, при анализе отдаленных результатов (через 12 месяцев) не было обнаружено преимуществ метода перед основной группой. Следует также указать на наличие выраженного эффекта влияния обеих методик в основной группе и группе сравнения на глобальную сократимость миокарда — увеличение в среднем на 25,2% (p<0,05) по сравнению с группой контроля — уменьшение в среднем на 29,4% (p<0,05).

Изменение ФК ХСН также происходило в соответствии с изменениями ФВ ЛЖ. За 12 месяцев после ОИМ ФК изменился в среднем с 2,8 до 1,1 в основной группе (p<0,0001); с 2,9 до 1,3 в группе сравнения (p<0,0001); в группе контроля — с 2,7 до 2,2 (p<0,05). К сожалению, статистическая разница конечной точки между основной и сравниваемой группами недостоверна, однако имеется тенденция к более высокой эффективности техники, используемой в основной группе. При анализе динамики ФК стенокардии, следует указать, что через 12 меся-

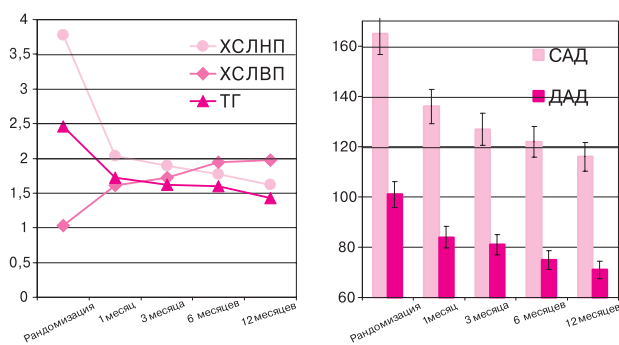


Рис 2 а. ЛС.

Рис 2 б. АД.

Рис. 2 Динамика изменения САД и показателей ЛС в течение исследования.

цев этот показатель в основной группе изменился с 2,4 до 1,4 (p<0,001); в группе сравнения с 2,5 до 1,6 (p<0,01); в группе контроля — с 2,3 до 2,1 (p<0,05). Указанные изменения полностью соответствуют имеющимся тенденциям в динамике ФК ХСН. Число случаев повторного ОИМ в течение 12 месяцев после рандомизации в основной группе составило 3,1% (n=4), в группе сравнения — 5,5% (n=7), в группе контроля — 21,2% (n=28).

Очень важным результатом трансплантации СК является положительное влияние такой терапии на уровень сердечно-сосудистой смертности. В частности, через 12 месяцев в основной группе случаев смертельного исхода не было, в группе сравнения — 1 случай смерти и в группе контроля — 17 (p<0,05). Основные причины смерти: внезапная сердечная смерть (36,4%), осложненный повторный ИМ (54,6%), геморрагический инсульт (9,0%).

Результаты однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда позволяют говорить о положительном и более быстром влиянии методики, используемой в группе сравнения, на объем некроза в ближайшем периоде, однако статистической разницы влияния на размеры рубца в отдаленном периоде не выявлено. Например, в основной группе объем некроза в остром периоде составлял в среднем 37,2% массы ЛЖ, в группе сравнения ~ 35,9% и в группе контроля — 39,5%. Через 12 месяцев объем рубца в основной группе составлял 5,7% массы ЛЖ, в группе сравнения — 7,5%, в группе контроля — 42,3%. Фактически можно сделать вывод о том, что при более обширном ИМ более эффективной с целью ограничения зоны некроза, увеличения сократимости миокарда и профилактики осложнений является метод, использованный в группе сравнения. При меньших размерах ИМ обе техники трансплантации имеют одинаковую эффективность.

По данным ЭхоКГ отмечено увеличение сократимости акинетичных сегментов ЛЖ на 21,2% (p<0,05) и снижение КДД в среднем на 28,7% (p<0,05). Статистическая разница между основной

и сравниваемой группами недостоверна ($p > 0,05$). Учитывая последние данные можно говорить о положительном влиянии обоих методов трансплантации СК на систолическую дисфункцию ЛЖ и процессы ремоделирования миокарда.

Результаты анализа безопасности трансплантации СК показывают, что случаи «закупоривания» клетками сосудов с развитием эмболии, тромбоза или ишемии миокарда не зарегистрированы. Не выявлено никаких типичных осложнений: тошнота и рвота, аллергические реакции, тромбоэмболические осложнения, резкие перепады АД, гемолиз, геморрагические осложнения, инфекции, острая почечная недостаточность и др. Побочных реакций цитокиновой терапии, в т.ч. синдрома повышенной сосудистой проницаемости, дестабилизации гемодинамики, признаков токсичности для печени, почек и кровотечения не обнаружено.

Результаты эффективности антигипертензивной и гиполипидемической терапии представлены на рисунке 2. Говоря о безопасности фармакотерапии, обращает на себя внимание, что статистически достоверные изменения средних значений ($p > 0,05$) основных ферментов КФК, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и креатинина отсутствовали. Это свидетельствует о минимальном влиянии сочетанной терапии на работу печени и почек, т.е. высокой безопасности препаратов. Не было обнаружено признаков инфильтративного гепатоза при УЗИ печени, а также не было зарегистрировано ни одного случая рабдомиолиза. Нежелательные явления, не потребовавшие отмены терапии, но, весьма вероятно, связанные с приемом препаратов, имели место в 2,8% случаев, возможно связанные — 6,2%, не связанные — у 7,9% больных. Во время исследования в обеих группах наблюдались следующие нежелательные явления: диспепсия, бессонница, тошнота, боли в животе, головная боль и головокружение.

Обсуждение

При анализе таблицы 2 можно сформулировать следующий среднестатистический портрет больного. Это — интенсивно курящий мужчина, многолетний гипертоник с отягощенной наследственностью по ИБС и с метаболическим синдромом (МС). Обращает на себя внимание также высокая распространенность тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) в исследуемых группах, что требует специфического медикаментозного и психотерапевтического лечения.

Анализируя медикаментозную терапию антитромботическими средствами и цитокинами следует сделать вывод о высокой эффективности и безопасности указанных лекарственных средств в остром периоде ИМ, в т.ч. при СКА. Следует указать, что, несмотря на показавшую себя в этом исследовании высокую безопасность цитокиновой стимуляции в остром периоде ИМ, необходимо помнить о наличии оп-

ределенной вероятности развития синдрома повышенной сосудистой проницаемости, что может проявиться острым коронарным синдромом (ОКС), нарушением мозгового кровообращения и другими сосудистыми катастрофами; это диктует необходимость наблюдения за пациентом в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Известно, что использование «покрытых» стентов решает проблему рестеноза внутри стента (в настоящем исследовании всего 2%), однако увеличивает тромбогенность в месте имплантации. Используемая в исследовании терапия современным тромболитиком теноктеплазой и ингибитором рецепторов $\text{P}_{\text{IIb}}/\text{P}_{\text{IIIa}}$ эптифибатидом на фоне инфузии гепарина и последующего приема клопидогрела с аспирином показала высокую эффективность ТЛТ и профилактики стент-тромбоза. Данные по эффективности теноктеплазы совпадают с результатами исследования ASSENT-2 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic — 2) [37], где была показана более высокая эффективность по сравнению с алтеплазой, меньшие смертность и риск кровотечений. Результаты использования эптифибатиды также соотносятся с данными таких исследований как IMPACT-II (Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis — II), PRIDE (Platelet Receptor Inhibition with eptifibatide — a pharmacodynamic Evaluation), PURSUIT (Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) [14,34], которые показали хороший эффект при применении этого дезинтегрина при СКА, снижение летальности и частоты развития ОИМ. Влияние использованной методики ТЛТ (эффекта станирующего миокарда) и медикаментозной терапии на эффективность лечения СК установить в рамках этого исследования невозможно, однако ключевым выводом является минимальность негативного воздействия указанных лекарственных средств на терапевтическую активность СК. При этом следует помнить о наличии возможных цитолитического и дисметаболического эффектов ТЛТ по отношению к СК, связанных больше с морфологическими изменениями самого станирующего миокарда.

Снижение частоты смертельных исходов от сердечно-сосудистых катастроф и случаев повторного ИМ может быть связано как с эффективной реваскуляризацией и регенерацией миокарда, так и с адекватной комбинированной антитромботической терапией. Следует учитывать использование в данном исследовании высоких доз одного из самых «сильных» статинов розувастатина и препарата полиненасыщенных жирных кислот, что в купе с другими лекарственными средствами могло способствовать стабилизации бляшек, положительному влиянию на атеро- и тромбогенез, улучшению функционирования эндотелия и даже регрессу атеросклероза. Данные результаты полностью соответствуют заключению многих международных, крупных исследований, в частности в исследовании

MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) [14,37], посвященном ОКС, уже через 16 недель у больных, принимавших максимальную дозу аторвастатина (80 мг/сут.), было обнаружено снижение на 16% комбинированных «суррогатных» точек, в т.ч. смерти, нефатального ОИМ, фатального и нефатального инсульта. Исследование PROVE IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation Infarction Therapy) [14] также продемонстрировало большую эффективность при ОКС «агрессивной» тактики снижения ХС ЛНП, в частности отмечено снижение всех сердечно-сосудистых событий на 35%.

В настоящем исследовании были проанализированы два типа постнатальных СК и две новые техники трансплантации. В основной группе использовался относительно технически трудоемкий и продолжительный по времени метод получения СК из периферической крови, а в группе сравнения — экспресс-техника получения СК из жировой ткани с последующей интрамиокардиальной инфузией. Первый метод обеспечивает получение СК из разных тканевых зачатков со свойствами плюрипотенциальных, при этом достичь этого удастся только путем цитокиновой стимуляции с последующей высокоспецифичной очисткой и методом терапевтического клонирования. Второй метод полностью автоматизирован и технически прост, однако обеспечивает получение мезенхимальных СК с более низкой степенью потенции. Оба метода показали свою равноценность по всем исследуемым показателям, в частности трансплантация СК способствовала достоверному повышению ФВ ЛЖ, снижению ФК ХСН и стенокардии, уменьшению размера некроза, очагов гипо- и акинезии, КДД. Однако наметилась тенденция к определенному преимуществу трансплантации мезенхимальных СК жировой ткани. Указанный метод является более предпочтительным в реальной клинической практике по причине более коротких сроков получения СК, отсутствия необходимости цитокиновой стимуляции, а также меньших затрат. Полученные данные соответствуют результатам исследований TOPCARE-AMI (Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction) [16,18,32] и BOOST (BOne marrOW transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration trial) [39], показавшим высокую эффективность трансплантации клеток-предшественников и СК костного мозга при ОИМ. К сожалению, внедрение СК в широкую клиническую практику тормозится относительно небольшой доказательной базой [1,2,10]. Дополнительных исследований требуют вопросы типа СК, используемая методика получения и трансплантации СК, необходимость дополнительной цитокиновой стимуляции и применения факторов роста. Отдельного решения требует проблема эмбриональных СК и терапевтического клонирования. Значительную помощь может оказать проводимое в настоящее время исследование

REPAIR-AMI (the Reinfusion of Enriched Progenitor Cells and Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction) [33], целью которого является выяснить клиническое значение и возможности клеток-прогниторов костного мозга при ОИМ.

Большое значение имеет использованная техника интрамиокардиальной трансплантации с предшествующим электро-анатомическим картированием миокарда. Картирование позволяет точно определить локализацию ИМ, зон ишемического повреждения, гибернации, т.е. наилучшее место трансплантации. Известно, что при внутрисосудистой инфузии СК может вымываться > 50% биологической массы, а использование инжектора дает возможность доставить весь объем СК прямо к очагу путем трансэндокардиальной инъекции, что увеличивает эффективность трансплантации.

Необходимо напомнить также о том, что важным и обязательным условием высокой эффективности трансплантации СК в настоящем исследовании следует считать адекватную реперфузию и малоинвазивную реваскуляризацию миокарда, которые устраняют непосредственный морфологический субстрат ишемии и обеспечивают благоприятные метаболические условия для жизнедеятельности СК и процессов физиологической регенерации. Обращает на себя внимание высокая эффективность и безопасность комбинированной антигипертензивной нормализации АД до оптимальных цифр < 115/75 мм рт.ст. у 96,9% пациентов, и гиполипидемической терапии — изменение каждого параметра в среднем на 31,2% до нормальных значений у 97,2% больных.

Заключение

Аутологичная трансплантация СК из периферической крови и жировой ткани является высокоэффективным и безопасным методом лечения ОИМ. Использование Celution System позволяет в короткие сроки (в течение 1 часа) получить необходимый объем мезенхимальных СК, трансплантация которых в течение первых суток острого периода ИМ увеличивает сократительную способность миокарда, способствует предупреждению осложнений, а также улучшает прогноз. Трансплантация мобилизованных СК периферической крови имеет свои преимущества, связанные со стимуляцией естественных процессов регенерации, в т.ч. на уровне организма и получении микста СК с высокой степенью потенциала. Использование систем NOGA и CARTO XP позволяет избежать проблемы «вымывания» СК при интракоронарном введении и доставить СК в наиболее нуждающиеся участки миокарда. Использованные методы трансплантации СК периферической крови и жировой ткани являются равноценными по своей эффективности. Проведенная комбинированная антитромботическая, антигипертензивная и гиполипидемическая терапия высокоэффективна и безопасна.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. и др. Мобилизация стволовых клеток костного мозга в лечении больных хронической сердечной недостаточностью. Кардиология 2003; 3: 12-6.
2. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. и др. Стволовые клетки и их применение для регенерации миокарда. Ж серд недостат 2003; 4: 168-73.
3. Владимирская Е.Б., Майорова О.А., Румянцев С.А. и др. Биологические основы и перспективы терапии стволовыми клетками. Москва «Медпрактика-М» 2005; 392 с.
4. Вермель А.Е. Стволовые клетки: общая характеристика и перспективы применения в клинической практике. Клин мед 2004; 1: 5-11.
5. Габбасов З.А., Соболева Э.Л. Стромальные стволовые клетки взрослого организма — резерв восстановительной хирургии. Клин геронт 2003; 5: 20-4.
6. Дыбан А.П. Стволовые клетки в экспериментальной и клинической медицине. МАЖ 2002; 3: 3-24.
7. Козлов К.Л. Интервенционная пластика венечных артерий. Санкт-Петербург «ЭЛБИ» 2000; 230 с.
8. Мушкхамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. Москва «ООО Мед информ агентство» 2003; 544 с.
9. Патология заболеваний сердечно-сосудистой системы. Под ред. Л. Лилли; Пер. с англ. Москва «БИНОМ. Лаборатория знаний» 2003; 598 с.
10. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. Москва «МИА» 2003; 912 с.
11. Саркисов Д.С. Регенерация и ее клиническое значение. Москва «Медицина» 1979; 284 с.
12. Шахов В.П., Байков А.Н. Стволовые клетки. Реальность и перспективы. Современные аспекты биологии и медицины. Томск «СГУ» 2002; 110-2.
13. Шахов В.П., Попов С.В. Стволовые клетки и кардиомиогенез в норме и патологии. Томск «СТТ» 2004; 170 с.
14. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). Circulation 2004; 110: e82-292.
15. Assmus B, Honold J, Schachinger V, et al. Transcatheter transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. NEJM 2006; 355: 1222-32.
16. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). Circulation 2002; 106: 3009-17.
17. Bianco P, Robey P. Mesenchymal Stem Cell: clinical applications J Clin Invest 2000; 105: 1663-8.
18. Britten MB, Abolmaali N, Assmus B, et al. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction TOPCARE AMI: mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Circulation 2003; 108: 2212-8.
19. Essentials of stem cell biology/ Edited by Robert Lanza. Elsevier Academic Press US 2006; 312 p.
20. Fernandez-Aviles F, San Roman JA, Garcia-Frade J, et al. Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction. Circ Res 2004; 95: 742-8.
21. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, et al. Autologous bone marrow-derived stemcell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: doubleblind, randomised controlled trial. Lancet 2006; 367: 113-21.
22. Halme DG, Kessler DA. FDA regulation of stem-cell-based therapies. NEJM 2006; 355: 1730-5.
23. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. Nat Med 2001; 7: 430-6.
24. Lange RA, Hillis LD. Reperfusion therapy in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2002; 346: 954-5.
25. Lewis RA. Stem cell legacy: Leroy Stevens; The Scientists, A Stem Cell Legacy. The Scientist 2000; 14: 19-24.
26. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. NEJM 2006; 355: 1199-209.
27. Mangi AA, Noiseux N, Kong D, et al. Mesenchymal stem cells modified with Akt prevent remodeling and restore performance of infarcted hearts. Nat Med 2003; 9: 1195-201.
28. Okie S. Stem-cell politics. NEJM 2006; 355: 1636-7.
29. Okie S. Single-cell storm. NEJM 2006; 355: 1634-5.
30. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature 2001; 410: 701-5.
31. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. NEJM 2006; 355: 1210-21.
32. Schachinger V, Assmus B, Britten MB, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. JACC 2004; 44: 1690-9.
33. Schachinger V, Tonn T, Dimmeler S, Zeiher AM. Bone-marrow-derived progenitor cell therapy in need of proof of concept: design of the REPAIR-AMI trial. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2006; 3(Suppl 1): S23-8.
34. Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2000; 343: 385-91.
35. Schwartz RS. The politics and promise of stem-cell research. NEJM 2006; 12: 1189-91.
36. Stem cells and the future of regenerative medicine. National Research Council. Institute of medicine. National Academy Press, Washington, DC, US 2002; 47 p.
37. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2002; 346: 957-66.
38. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. Circulation 2002; 106: 1913-8.
39. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. Lancet 2004; 364: 141-8.

Поступила 21/02-2007

Эффективность терапии пропafenоном в сочетании с лизиноприлом при сохранении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий и артериальной гипертензией (ПРОМЕТЕЙ-III)

Р.Г. Оганов¹, И.Г. Фомина², А.И. Тарзимова² и соавторы*

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии;

²Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Propafenone and lisinopril therapy effectiveness for sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation and arterial hypertension (PROMETHEY-III)

R.G. Oganov, I.G. Fomina², A.I. Tarzimanova² and co-authors*

¹State Research Center for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies; ²I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Цель. Изучить эффективность и безопасность комбинированной терапии пропafenоном с лизиноприлом при сохранении синусового ритма (СР) у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП) и артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследование включены 134 пациента с персистирующей формой ФП и АГ из 4 регионов России, в возрасте 41-62 лет (средний возраст $52,8 \pm 3,2$). Для профилактики пароксизмов ФП все пациенты получали пропafenон в дозе 450 мг/сут. per os в три приема и лизиноприл в дозе 5-10 мг/сут. Контрольную группу составил 71 больной (средний возраст $52,1 \pm 5,6$ года) с персистирующей формой ФП и АГ, которые для профилактики пароксизмов ФП получали монотерапию пропafenоном в дозе 450 мг/сут. per os.

Результаты. Через 3 месяца лечения пропafenоном в сочетании с лизиноприлом СР сохранили 114 (85%) больных и 53 (75%) пациента контрольной группы, через 12 месяцев лечения 80 (60%) и 32 (45%) больных, соответственно. Передне-задний размер левого предсердия (ЛП) через 12 месяцев лечения пропafenоном с лизиноприлом достоверно уменьшился ($p < 0,05$) с $44,3 \pm 3$ до $33,4 \pm 2$ мм. Через 3 месяца лечения лизиноприлом у пациентов наблюдалось достоверное уменьшение систолического и диастолического артериального давления (АД) со $168 \pm 10,8$ до $130 \pm 8,6$ мм рт.ст. и со $118 \pm 8,7$ до $86 \pm 5,3$ мм рт.ст., соответственно ($p < 0,05$). Целевые уровни АД сохранялись на протяжении всего времени лечения.

Заключение. Прием пропafenона в сочетании с лизиноприлом — эффективный метод профилактики аритмии у больных с персистирующей формой ФП и АГ. Ранее назначение лизиноприла приводит к уменьшению размеров ЛП и достижению целевых уровней АД.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, лечение, пропafenон, лизиноприл.

Aim. To study effectiveness and safety of combined propafenone and lisinopril therapy for sinus rhythm (SR) maintenance in patients with persistent atrial fibrillation (AF) and arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 134 patients with persistent AF and AH (age 41-62 years; mean age $52,8 \pm 3,2$ years) from 4 Russian regions. To prevent AF paroxysms, all participants received propafenone (450 mg/d, 3 times per day) and lisinopril (5-10 mg/d). The control group included 71 individuals (mean age $52,1 \pm 5,6$ years) with persistent AF and AH, who received propafenone monotherapy (450 mg/d per os).

Results. After 3 months of propafenone and lisinopril therapy, SR was maintained in 114 (85%) patients and 53 (75%) controls, after 12 months of the treatment - in 80 (60%) and 32 (45%), respectively. According to echocar-

diography data, left atrium (LA) anterior-posterior size significantly decreased after 12 months of propafenone and lisinopril therapy: from $44,3 \pm 3$ to $33,4 \pm 2$ mm ($p < 0,05$). According to 24-hour blood pressure (BP) monitoring results, after 3 months of the treatment, systolic and diastolic BP levels significantly decreased: from $168 \pm 10,8$ to $130 \pm 8,6$ mm Hg and from $118 \pm 8,7$ to $86 \pm 5,3$ mm Hg, respectively ($p < 0,05$). Target BP levels were observed throughout the whole therapy period.

Conclusion. Propafenone and lisinopril therapy is an effective method of AF paroxysm prevention in patients with persistent AF and AH. Early lisinopril administration is associated with LA size decrease and target BP level achievement.

Key words: Atrial fibrillation, arterial hypertension, therapy, propafenone, lisinopril.

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма. Возникновение ФП сопровождается выраженными субъективными расстройствами и ведет к ухудшению качества жизни, увеличению заболеваемости, уменьшению ожидаемой продолжительности жизни, росту смертности [1].

Персистирующая форма встречается примерно в 40% всех случаев ФП. Наиболее частой причиной ФП служит артериальная гипертензия (АГ). Патология предсердий — ведущий фактор поддержания аритмии [2]. В большинстве случаев увеличение размеров полости левого предсердия (ЛП) опосредовано диастолической дисфункцией миокарда у больных АГ с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ). Степень ГЛЖ определяет форму ФП и частоту ее рецидивов [3]. Удержание синусового ритма (СР) у больных АГ с ФП снижает риск тромбоэмболических осложнений и препятствует прогрессированию хронической сердечной недостаточности [1]. Несмотря на широкий спектр антиаритмических препаратов, используемых для профилактики пароксизмов ФП, эффективность терапии остается достаточно низкой и ограничивается большим количеством их проаритмических действий. Таким образом, высокая распространенность ФП и низкая эффективность антиаритмической терапии стали причинами поиска новой стратегии лечения.

Наиболее перспективным направлением в лечении пациентов с ФП служит раннее назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [4]. Результаты исследования SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) позволяют утверждать, что раннее назначение ИАПФ предупреждает появление ФП [5]. Вероятно, способность ИАПФ сдерживать нейрогуморальную активность уменьшает развитие фиброза и препятствует появлению новых эпизодов ФП. Авторы подчеркивают отсутствие прямого антиаритмического эффекта ИАПФ [5]. Исследования последних лет доказывают, что ангиотензин II (АТII) — мощный провоспалительный агент, который инициирует появление активных форм кислорода и воспалительных цитокинов [6]. Блокада рецепторов АТ II препятствует развитию каскада воспалительных реакций и уменьшает количество воспалительных цито-

кинов [6]. Таким образом, способность ИАПФ уменьшать частоту рецидивов ФП, по-видимому, связана с их противовоспалительным эффектом.

Среди большого арсенала ИАПФ особое место занимает лизиноприл. Это типичный представитель ИАПФ III класса, т.е. гидрофильных препаратов; он обладает пролонгированным действием, активен без предварительной биотрансформации в печени [7]. Лизиноприл, как и другие ИАПФ, вызывает обратное развитие ГЛЖ у больных АГ. Длительная терапия сопровождается постепенным прогрессированием этого эффекта [7].

Среди антиаритмических препаратов, используемых для профилактики пароксизмов ФП у больных АГ, препаратом выбора считают пропafenон. Результаты многоцентрового исследования ПРОМЕТЕЙ-I (ПРОпафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий, 2004–2007 гг.) показали высокую эффективность пропafenона в профилактике аритмии у больных с рецидивирующей формой ФП [8]. Через год лечения пропafenоном СР сохранили 55% пациентов с персистирующей формой ФП; большинство этих больных, включенных в исследование, страдали АГ [8]. Повысить эффективность антиаритмической терапии у пациентов с ФП и АГ можно при дополнительном назначении ИАПФ.

Таким образом, в исследовании ПРОМЕТЕЙ-III были изучены эффективность и безопасность комбинированной терапии пропafenоном с лизиноприлом при сохранении СР у больных АГ с персистирующей формой ФП.

Материал и методы

В исследование включены 134 пациента с персистирующей формой ФП и АГ из 4 регионов России, в возрасте 41–62 года (средний возраст $52,8 \pm 3,2$). Для профилактики пароксизмов ФП все пациенты получали пропafenон (Пропанорм®, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чешская республика) в дозе 450 мг/сут. *per os* в 3 приема и лизиноприл (Даприл®, официальный дистрибьютер ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чешская республика) в дозе 5–10 мг/сут. Контрольную группу составил 71 больной АГ (средний возраст $52,1 \pm 5,6$ года) с персистирующей формой ФП, которые для профилактики пароксизмов ФП получали монотерапию пропafenоном в дозе 450 мг/сут. *per os*. В качестве ан-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

	I группа (комбинированная терапия)	II группа (пропафенон)	p
Количество больных, n	134	71	>0,5 (нд)
Средний возраст, годы	52,8±3,2	52,1±5,6	>0,5 (нд)
Мужчины	51 (38%)	29 (40%)	>0,5 (нд)
Женщины	83 (62%)	42(60%)	
АГ II ст.	72 (54%)	38(53%)	>0,5 (нд)
III ст.	62 (46%)	33 (47%)	>0,5 (нд)
Длительность существования ФП, годы	5,1 ±0,6	4,9±0,7	>0,5 (нд)
Частота пароксизмов ФП в месяц	4,5±1	4,1±1	>0,5 (нд)

тигипертензивных препаратов больные контрольной группы использовали диуретики или β-адреноблокаторы.

Критериями включения пациентов в исследование были: наличие документированного пароксизма ФП продолжительностью не более 48 часов, подтвержденного при электрокардиографии (ЭКГ) или мониторингировании ЭКГ по Холтеру и эссенциальная АГ.

Критериями исключения рассматривали: ишемическую болезнь сердца, синдром слабости синусового узла; атриовентрикулярную блокаду I-III степеней; врожденный или приобретенный синдром удлиненного интервала QT, синдромы Вольфа-Паркинсона-Уайта, Бругады; инфекционный эндокардит, перикардиты или миокардиты, кардиомиопатии; ревматические и врожденные пороки сердца, декомпенсированную сердечную недостаточность IIБ-III стадий по классификации Н.Д.Стражеско-В.Х.Василенко, IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА); хронические обструктивные заболевания легких, любые нарушения функции щитовидной железы, выраженную патологию почек, печени; заболевания крови и онкологиче-

ская патология. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Пациенты I и II групп не имели достоверных отличий по возрасту, полу, степени АГ, длительности аритмии и частоте рецидивов ФП.

Дизайн исследования (рисунок 1) предполагал восстановление СР у больных с персистирующей ФП однократной нагрузочной дозой пропафенона 600 мг per os. После восстановления ритма назначалась терапия пропафеноном 450 мг/сут. в сочетании с лизиноприлом 5-10 мг/сут. Всем больным проводили клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, которые включали оценку жалоб, анамнеза, выявление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, определение объективного статуса больного, лабораторные исследования. В период лечения пациенты вели дневник, в котором отмечали жалобы, частоту пульса и АД. Эффективность антиаритмической и антигипертензивной терапии оценивалась через 3 и 12 месяцев от начала лечения при 48-часовом мониторингировании ЭКГ и суточном мониторингировании (СМ) АД, для оценки динамики размеров ЛП и фрак-

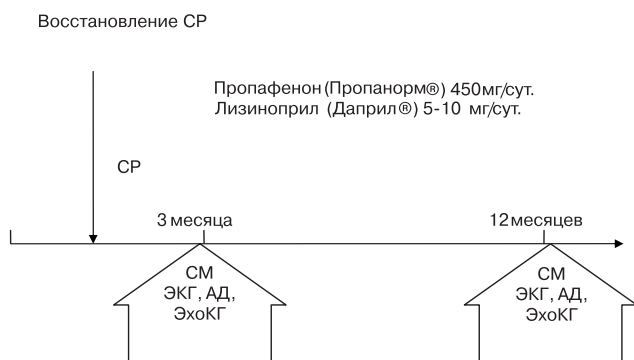


Рис. 1 Дизайн исследования.

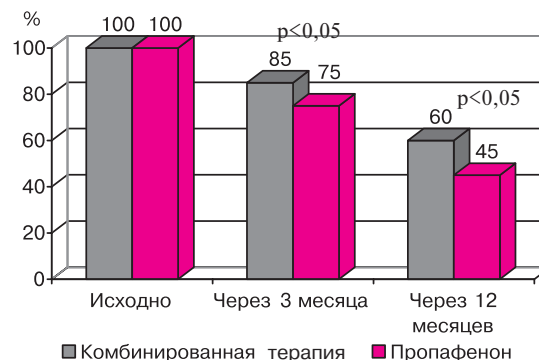


Рис. 2 Сохранение СР через 3 и 12 месяцев лечения при сравнении комбинированной терапии и монотерапии пропафеноном.

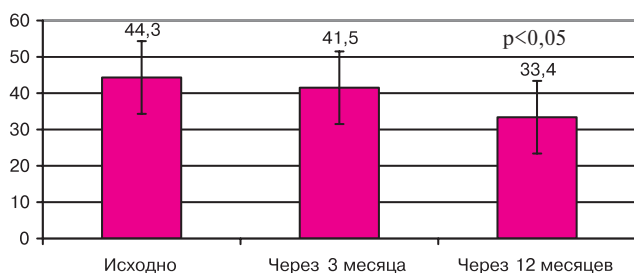


Рис. 3 Изменение передне-заднего размера (мм) ЛП через 3 и 12 месяцев лечения пропафеноном в сочетании с лизиноприлом.

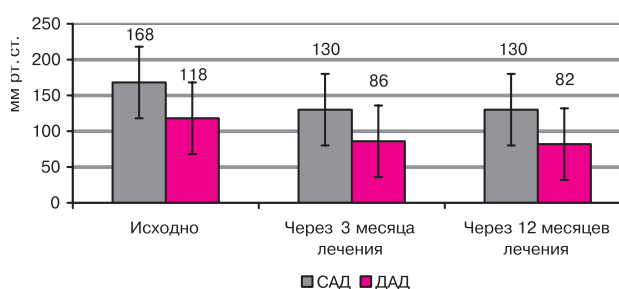


Рис. 4 Изменение САД и ДАД через 3 и 12 месяцев комбинированной терапии по данным СМАД.

ции выброса левого желудочка в те же сроки выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ).

Конечными точками исследования были число рецидивов ФП, динамика объема ЛП, эффективность антигипертензивной терапии.

Статистическая обработка полученных результатов проведена на персональном компьютере с использованием программы Statistica 6.0 и стандартных статистических методов. Цифровые результаты описывались с помощью средней арифметической и ее средне-квадратического отклонения $M \pm \sigma$. При статистическом анализе применяли критерий Стьюдента. Достоверными считали результаты статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты и обсуждение

Через 3 месяца лечения пропафеноном в сочетании с лизиноприлом СР сохранили 114 (85%) больных и 53 (75%) пациента контрольной группы, через 12 месяцев лечения — 80 (60%) и 32 (45%) больных, соответственно (рисунок 2).

Эффективность лечения пропафеноном в сочетании с лизиноприлом была достоверно выше ($p < 0,05$) при сравнении с показателями контрольной группы. Совместное назначение антиаритмических препаратов с ИАПФ увеличивает число больных, сохранивших СР через 12 месяцев лечения. Аналогичные результаты были получены в мета-анализе нескольких исследований по изучению риска развития ФП у больных АГ при назначении ИАПФ [9]. Совместное применение антиаритмических препаратов с ИАПФ у больных с ФП после электрической кардиоверсии достоверно увеличивает длительность сохранения СР [9]. Таким образом, несмотря на отсутствие прямого

антиаритмического действия на миокард предсердий, добавление к антиаритмической терапии ИАПФ значительно уменьшает число рецидивов ФП.

При ЭхоКГ было обнаружено, что передне-задний размер ЛП через 12 месяцев лечения пропафеноном с лизиноприлом достоверно уменьшился ($p < 0,05$) с $44,3 \pm 3$ мм до $33,4 \pm 2$ мм (рисунок 3).

Таким образом, удержание СР на фоне терапии пропафеноном в сочетании с лизиноприлом уменьшает размеры полости ЛП и препятствует ремоделированию миокарда.

По данным СМАД через 3 месяца лечения лизиноприлом у пациентов с рецидивирующей формой ФП и АГ наблюдалось достоверное уменьшение систолического АД (САД) со $168 \pm 10,8$ мм рт.ст. до $130 \pm 8,6$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) и диастолического АД (ДАД) со $118 \pm 8,7$ до $86 \pm 5,3$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Целевые значения АД сохранялись на протяжении всего времени лечения (рисунок 4)

Таким образом, у больных АГ с персистирующей формой ФП при лечении пропафеноном в сочетании с лизиноприлом были достигнуты целевые уровни АД.

Выводы

Терапия пропафеноном (Пропанормом®) в сочетании с лизиноприлом (Даприлом®) является эффективным методом профилактики пароксизмов аритмии у больных АГ с персистирующей формой ФП.

Раннее назначение лизиноприла (Даприла®) способствует уменьшению размеров ЛП и достижению целевых уровней АД.

*Соавторы: В.В. Скибитский, А.М. Крамская, Е.А. Кудряшов, З.Т. Сокаева, Н.А. Спирилопус (Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар); О.Н. Миллер, Т.А. Бахметьева, С.А. Старчиков, Г.Е. Субраков, И.Е. Беляева (Новосибирская государственная медицинская академия, г. Новосибирск); Б.А. Татарский (НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова, г. Санкт-Петербург).

Литература

1. ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with atrial fibrillation. Circulation 2006; 114: 7008-52.
2. Yue L, Feng J, Gaspo R, et al. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. Circ Res 1997; 815: 12-25.
3. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. Hypertension 2003; 41(2): 218-23.
4. Madrid AH, Peng J, Zamora J, et al. The role of angiotensin receptor blockers and/or angiotensin converting enzyme inhibitors in the prevention of atrial fibrillation in patients with cardiovascular diseases: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. PACE 2004; 27: 1405-10.
5. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trials. Circulation 2003; 107: 2926-31.
6. Nakashima H, Kumagai K, Urata H, et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. Circulation 2000; 101: 2612-7.
7. Мазур Н.А. Эффективность нелипофильного ингибитора ангиотензин превращающего фермента и его возможные преимущества. РКЖ 2005; 4: 15-9.
8. Фомина И.Г., Таризманова А.И., Ветлужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» — открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. Кардиоваск тер профил 2005; 4: 65-9.
9. Healey J, Baranchuk A, Cristol E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. JACC 2005; 45(11): 1832-9.

Поступила 03/08-2007

Антиокислительный статус и степень выраженности гипоксии при различных типах компенсаторно-приспособительных реакций у юношей с пролапсом митрального клапана

С.А. Чепурненко

ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет. Ростов-на-Дону, Россия

Antioxidant status and hypoxia severity in various compensatory-adaptive reaction types among young men with mitral valve prolapse

S.A. Chepurnenko

Rostov State Medical University. Rostov-na-Donu, Russia

Цель. Оценить активность ферментов антиокислительной защиты (АОЗ) и степень выраженности гипоксии в эритроцитах, в зависимости от компенсаторно-адаптивных реакций у юношей с пролапсом митрального клапана (ПМК).

Материал и методы. У 137 юношей с ПМК в эритроцитах определяли активность каталазы (К), глутатионредуктазы (ГР), супероксиддисмутаза (СОД), концентрацию лактата, пирувата, коэффициент лактат/пируват (Л/П) стандартными методами наряду с показателями кардиогемодинамики.

Результаты. Соотношение Л/П в I группе (с высокими компенсаторно-приспособительными возможностями) превышало значения в контроле в 2,22 раза ($p < 0,05$). У больных II группы со сниженными компенсаторно-приспособительными возможностями Л/П было выше на 14,6%, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Установлено превышение коэффициента Л/П у больных I группы по сравнению со II на 93,8% ($p < 0,05$). В I группе активность К была в 3,26 раза ниже, а активность СОД и ГР выше в 3,99 и 2,03 раза, соответственно, по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Во II группе активность К была ниже в 4,59 раза, активность СОД и ГР выше в 6,23 и 1,85 раза, соответственно, чем в контроле ($p < 0,05$). В I группе по сравнению со II активность К и СОД были выше на 40,6% и 58,5% соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. У больных с ПМК имеет место дисбаланс первой линии АОЗ и напряженное функционирование глутатионзависимого звена. Преобладание анаэробного метаболизма в эритроцитах в I группе служило проявлением защитных реакций, а во II группе — фактором повреждения клеток и тканей.

Ключевые слова: лактат, пируват, пролапс митрального клапана, супероксиддисмутаза, глутатионредуктаза, каталаза.

Aim. To assess antioxidant system (AOS) enzyme activity and red blood cell hypoxia severity, according to compensatory-adaptive reaction type in young men with mitral valve prolapse (MVP).

Material and methods. In 137 young men with MVP, red blood cell activity of catalase (C), glutathione reductase (GR), superoxide dismutase (SOD), lactate, pyruvate concentration, lactate/pyruvate (L/P) coefficient were measured by standard methods, together with cardiohemodynamic parameters.

Results. In Group I (high compensatory-adaptive potential), L/P was 2,2 times higher than in controls. In Group II (decreased compensatory-adaptive potential), this parameter was higher than in controls by 14,6% ($p < 0,05$). In Group I, L/P was higher than in Group II by 93,8% ($p < 0,05$). Comparing to control group, in Group I, C activity was 3,26 times lower, and SOD and GR activity was 3,99 and 2,03 times higher ($p < 0,05$). C activity was 4,59 times lower, and SOD and GR activity was 6,23 and 1,85 times higher than in controls ($p < 0,05$). In Group I, comparing to Group II, C and SOD activity was higher by 40,6% and 58,5%, respectively ($p < 0,05$).

Conclusion. In MVP patients, first-line AOS dysbalance and glutathione-dependent mechanism strain were more manifested in Group II. Red blood cell aerobic metabolism predominance was of adaptive nature in Group I, being a factor of cell and tissue damage in Group II.

Key words: Lactate, pyruvate, mitral valve prolapse, superoxide dismutase, glutathione reductase, catalase.

Введение

Пролапс митрального клапана (ПМК) является наиболее распространенной формой структурно-функциональной патологии сердца. Частота его в популяции колеблется от 1,8% до 38%, причем у детей и подростков существенно выше, чем у взрослых [1]. Проблема имеет социальный характер, т.к. первичный ПМК диагностируется в основном у лиц молодого, призывного и трудоспособного возрастов [2], а поставленный диагноз в ряде случаев приводит к ограничению профессионального выбора и непригодности к службе в армии.

Окислительно-восстановительные процессы в организме составляют важную часть метаболизма и обеспечивают доставку, утилизацию O_2 в тканях [3]. Дефицит O_2 в условиях гипоксии приводит к неполному гидроксигированию пептидных цепей и образованию менее стабильных и менее прочных коллагеновых волокон. [4]. Это, по-видимому, является одним из патогенетических факторов, приводящих к формированию ПМК в онтогенезе. Накопленный опыт, основанный на анализе соотношения антиокислительных и проокислительных параметров при формировании ряда патологических процессов, позволил выработать представление о так называемом «антиокислительном статусе» и использовать критерии последнего в оценке тяжести течения различных заболеваний [5]. В связи с этим, была исследована роль некоторых ферментов системы антиокислительной защиты и проведена оценка направленности окислительно-восстановительных процессов в эритроцитах у юношей с ПМК с различными типами компенсаторно-приспособительных реакций.

Материал и методы

В основу работы легли результаты клинических, инструментальных и биохимических исследований, проведенных у 137 юношей призывного возраста, с первичным ПМК в возрасте 15-27 лет (средний возраст $17,78 \pm 2,43$).

В качестве контроля оценивались показатели 30 доноров мужского пола в возрасте 16-26 лет без указаний в анамнезе на сердечно-сосудистые заболевания. По возрастному критерию группы достоверно не отличались.

Помимо общеклинического обследования, использовали ультразвуковое исследование сердца на аппарате Sim 5000 plus с датчиком 2 МГц по стандартной методике. Тетраполярную грудную реографию (ТГР) выполняли по стандартной методике на аппарате 4РГ-2М. Тип центральной гемодинамики определяли согласно рекомендации В.Н. Безбородько и Л.Н. Тимошенко [6].

Велоэргометрию (ВЭМ) проводили в положении сидя по методике ступенчато-образной непрерывно возрастающей нагрузки [7].

Содержание пировиноградной кислоты (ПВК) и лактата (Л), а также активность антиокислительных ферментов исследовали в венозной крови, взятой из кубитальной вены. Для определения активности ферментов антиокислительной защиты в клетках крови использова-

ли 20% гемолизат, приготовленный на бидистиллированной воде.

Активность каталазы (К) определяли колориметрически [8]. Активность глутатионредуктазы (ГР) исследовали спектрофотометрически по методу Л.Б. Юсуповой [9]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) оценивали по методу Misra HP и Fridovich I, et al. в модификации О.Г. Саркисяна 2000 [10]. Содержание ПВК в эритроцитах определяли по Фридерману и Хаугену в модификации М.А. Бабаскина [11]. Количественную оценку содержания молочной кислоты в эритроцитах проводили по методу Баркер, Самерсон в описании В.В. Меньшикова и др. [12].

Результаты и обсуждение

Все пациенты в соответствии с клинико-функциональным статусом были рандомизированы в 2 группы. Больные с ПМК, не предъявляющие на момент осмотра жалоб, адекватно выполнившие пробу с физической нагрузкой (работа на ВЭМ в течение 9 мин.), имеющие эукинетический тип кардиогемодинамики по результатам ТГР, составили I группу пациентов с высокими компенсаторно-приспособительными возможностями организма. Во II группу больных со сниженными компенсаторно-приспособительными возможностями организма были включены пациенты, предъявляющие разнообразные жалобы. При ВЭМ, проба прекращалась преждевременно в связи с появлением выраженной одышки, головокружений, различных нарушений ритма и проводимости, достижения субмаксимальной частоты сердечных сокращений ранее установленного срока. По результатам ТГР выявлен гиперкинетический тип кардиогемодинамики.

У больных с ПМК в эритроцитах обнаружены достоверные различия в концентрации ПВК, лактата и соотношения лактат/пируват (Л/П) по сравнению со здоровыми лицами. Результаты представлены в таблице 1.

У больных II клинической группы уровень ПВК в эритроцитах был выше, чем в контроле на 95,4% ($p < 0,05$). Концентрация лактата в эритроцитах в I группе превышала значения в группе здоровых лиц в 2,23 раза ($p < 0,05$), а во II группе на 51,4% ($p < 0,05$). Повышение концентрации ПВК при неадекватном увеличении концентрации лактата в эритроцитах можно считать результатом значительного усиления гликолиза. Объективным показателем интенсивности гликолитических процессов является коэффициент Л/П.

Соотношение Л/П в I группе превышало значения в контроле в 2,22 раза ($p < 0,05$), что было обусловлено напряженностью гликолиза, и, по-видимому, носило компенсаторный характер. У больных II группы исследуемый показатель превышал значение в группе контроля в значительно меньшей степени — на 14,6% ($p < 0,05$). Надо полагать, что во II группе наблюдается более низкий приспособительный потенциал механизмов, нап-

Таблица 1

Содержание конечных продуктов гликолиза в эритроцитах в зависимости от состояния компенсаторно-приспособительных возможностей организма у больных с ПМК, ($X \pm m$)

Показатель/Типы	Контроль (n=30)	I клиническая группа (n=64)	II клиническая группа, (n=73)
ПВК, мкМ/мл	0,174±0,016	0,25±0,054	0,34±0,042*
Л, мкМ/мл	2,1±0,122	4,69±0,16*	3,18±0,31*o
Л/П, усл. ед.	8,28±0,42	18,4±0,21*	9,49±0,31*o

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем; o - $p < 0,05$ по сравнению с группой I.

Таблица 2

Активность антиокислительных ферментов в эритроцитах в зависимости от состояния компенсаторно-приспособительных возможностей организма у больных с ПМК, ($X \pm m$)

Показатель/Типы	Контроль (n=30)	I клиническая группа (n=64)	II клиническая группа (n=73)
К, мКат/г Hb	5,65±0,141	1,73±0,18*	1,23±0,17*o
СОД, ед. акт. /г Hb	1,66x102±0,271	6,53x102±0,38*	10,35x102±0,92*o
ГР, мкМ/г Hb	2,52x104±0,166	5,12x104±0,18*	4,67x104±0,22*

Примечание: Hb – гемоглобин; * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем; o - $p < 0,05$ по сравнению с группой I.

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи между показателями активности ферментов антиокислительной защиты эритроцитов кардиогемодинамическими параметрами

Показатели	Коэффициенты корреляции		r_1	r_2
	I клиническая группа (n=64)	II клиническая группа (n=73)		
К и УО	0,406	0,455	0,015	0,018
К и МОК	0,563	0,567	0,006	0,007
К и СИ	-0,679	-0,728	0,008	0,009
СОД и СИ	-0,511	-0,507	0,003	0,004
ПВК и СИ	-0,429	-0,416	0,048	0,045
Л и УО	0,408	0,412	0,041	0,043

Примечание: УО – ударный объем, МОК – минутный объем крови, СИ – сердечный индекс; r_1 – достоверность коэффициента корреляции в I клинической группе; r_2 – достоверность коэффициента корреляции во II клинической группе.

равленных на снижение гипоксии. Это подтверждается данными инструментальных исследований. Было установлено статистически достоверное ($p < 0,05$) превышение коэффициента Л/П в эритроцитах больных I клинической группы по сравнению со II на 93,8%. Полученные факты позволяют предположить, что в исследуемых группах реализуются разные молекулярные механизмы компенсации гипоксии и, следовательно, формируется метаболический ацидоз, отличающийся по скорости и интенсивности.

Изменение эритроцитарного метаболизма в сторону преобладания анаэробных процессов при данной патологии, по-видимому, является проявлением превалирования защитных реакций у больных с ПМК I группы, тогда как во II группе преобладает гипоксия, как фактор повреждения клеток и тканей. В условиях недостаточного снабжения тканей O_2 для сохранения гомеостаза запускается цепь биохимических и физиологических приспособительных реакций. На клеточном уровне такие изменения включают переход энергетического метаболизма на анаэробный путь. Известно, что этот процесс осуществляется вследствие возникающих сдвигов внутриклеточной среды (например, рост концентрации H^+ и т.д.), которые тормозят активность ферментов аэробного био-

логического окисления и растормаживают анаэробный гликолиз [4].

Воздействие гипоксического стимула вызывает формирование компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на повышение функциональной активности клеток [4,13,14].

Анализ состояния компонентов антиокислительной защиты у больных с ПМК выявил наличие достоверных различий в активности К, СОД и ГР эритроцитов по сравнению со здоровыми лицами (таблица 2).

Установлено, что у всех пациентов с ПМК по сравнению с контролем наблюдались выраженные отличия в активности основных антиокислительных ферментов эритроцитов. У больных I группы активность К была в 3,26 раза ниже, по сравнению со здоровыми лицами, а активность СОД и ГР была выше в 3,99 и 2,03 раза, соответственно, по сравнению с контролем ($p < 0,05$). У больных II группы по сравнению с контролем наблюдались аналогичные изменения, но имеющие большую степень выраженности. Активность К была ниже, чем в контроле в 4,59 раза, а активность СОД и ГР была, соответственно, выше, чем в контроле в 6,23 и 1,85 раза ($p < 0,05$). При сравнении I группы пациентов с ПМК со II группой больных установле-

на достоверная разница в активности К и СОД. В I группе по сравнению со II активность К была выше на 40,6% ($p < 0,05$); одновременно активность СОД была выше во II группе по сравнению с I на 58,5% ($p < 0,05$). Достоверная разница по активности ГР между I и II группами отсутствовала. Таким образом, у больных в обеих группах наблюдался однонаправленный характер изменений с разной степенью выраженности. Полученные результаты можно рассматривать как проявление окислительного стресса, который в малых дозах оказывает тренирующее воздействие, а в больших приводит к деструкции клеток. Изменения, выявленные у больных I группы, укладывались в стрессорную реакцию организма в норме, которая может сопровождаться кратковременным подъемом активности активных форм O_2 . Это обусловлено реакцией адаптации организма к экстремальным условиям, в которых активные формы O_2 играют роль вторичных мессенджеров [15]. У больных II группы имело место усиление свободнорадикальных процессов и снижение буферной емкости антиокислительной защиты, нарушение мобилизации ее в ответ на повышение активности проокислительных систем, что является проявлением патологического процесса.

Наибольший рост активности ГР наблюдается в I группе больных с ПМК. Он был направлен на увеличение количества восстановленного глутатиона и свидетельствовал об усилении процессов детоксикации [16], что, по-видимому, являлось одним из компенсаторных механизмов у пациентов I группы с ПМК. Восстановленный глутатион выступал естественным акцептором электронов в условиях инициации перекисного окисления липидов. У больных II группы защитная роль ГР была выражена в меньшей степени, свидетельствовала о недостаточной интенсивности процессов детоксикации. Исходя из полученного фактического материала, можно полагать, что ведущей молекулярной причиной снижения компенсаторно-адаптивных возможностей у пациентов II группы с ПМК являлось истощение ферментативной антиокислительной защиты [17]. Полученные результаты свидетельствовали о важности исследования антиокислительных ферментов как показателей неспецифической резистентности к различным повреждающим агентам. Уровень активности ферментов мог отражать «биохимическую предпатологию» и служить дополнительным критерием оценки реактивности организма.

Корреляционный анализ выявил наличие достоверных взаимосвязей между активностью К, СОД, концентрацией ПВК и лактата в эритроцитах и показателями кардиогемодинамики, отражающими состояние компенсаторно-адаптивных возможностей сердечно-сосудистой системы (таблица 3).

Полученные результаты имеют важное теоретическое и практическое значение. Прежде всего, очевидно участие вышеназванных биохимических систем в механизмах регуляции адаптивных процессов у больных с ПМК. В связи с этим целесообразно рассмотреть пути повышения адаптивных возможностей организма с позиции метаболической регуляции различной по типу адаптации.

Выводы

Изменения в системе антиокислительной защиты у больных I группы с ПМК характеризовались ростом активности СОД в 3,9 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что, в сочетании с данными клинического обследования, указывало на повышение компенсаторно-адаптивных возможностей организма. У пациентов II группы значительный рост активности СОД в 1,58 раза по сравнению с I группой ($p < 0,05$) являлся косвенным свидетельством окислительного стресса, лежащего в основе патологического состояния, приводящего к снижению компенсаторно-адаптивных возможностей организма.

В I группе рост активности ГР, направленный на увеличение количества восстановленного глутатиона, свидетельствовал об усилении процессов детоксикации и отражал состоятельность молекулярных компенсаторных механизмов. У больных II группы защитная роль ГР была выражена в меньшей степени, и свидетельствовала о недостаточной интенсивности процессов детоксикации.

Дополнительным критерием диагностики снижения компенсаторно-адаптивных возможностей у больных с ПМК могут служить показатели активности СОД, превышающие аналогичные значения в контрольной группе в ≥ 6 раз в сочетании с активностью ГР, превышающей значения в контрольной группе $>$ чем в 1,82, но $<$ чем в 2,1 раза.

Изменение эритроцитарного метаболизма в сторону преобладания анаэробных процессов у больных с ПМК I группы являлось проявлением превалирования защитных реакций, тогда как у II группы гипоксия являлась фактором повреждения клеток и тканей.

Литература

1. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии. Санкт-Петербург «ПОЛИТЕКС» 2000; 7-19.
2. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Физическая нагрузка при диагностике и лечении пролапса митрального клапана. РМЖ 1998; 2: 49-51.
3. Клиническая биохимия. Под ред. Ткачука В.А. Москва «Гэ-отармед» 2002; 9-31.
4. Гипоксия: адаптация, патогенез, клиника. Под ред. Шевченко Ю.Л. Санкт-Петербург 2000; 12-23.
5. Турков М.И. Супероксиддисмутаза: свойства и функции. Усп соврем биол 1976; 81(3): 341-54.
6. Безбородько В.Н., Тимошенко Л.Н. Состояние кардио- и гемодинамики у больных нейроциркуляторной дистонией. Кардиология 1987; 27(4): 83-5.
7. Лякишев А.А., Лупанов В.П., Ахмеджанов Н.М. и др. Использование функциональных методов исследования в диагностике, оценке тяжести течения и прогнозе ишемической болезни сердца. Москва 1988; 23 с.
8. Королюк М.А., Иванов Л.И., Майрова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы. Лаб дело 1988; 51: 16-9.
9. Юсупова Л.Б. О повышении точности определения активности глутатионредуктазы эритроцитов. Лаб дело 1989; 4: 19-21.
10. Саркисян О.Г. Биохимические изменения при атрофических кольпитах и их коррекция. Дисс канд мед наук. Ростов-на-Дону 2000.
11. Бабаскин М.П. Способ определения пировиноградной кислоты в крови. Авторское свидетельство №877436, СССР. Бюлл 40.1981.
12. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др.; Под редакцией В.В. Меньшикова. Лабораторные исследования в клинике. Справочник. Москва «Медицина» 1987; 368 с.
13. Микашинович З.И., Рымашевский Н.В., Логинов И.А. и др. 3-я Всероссийская научно-практическая конференция «Озон и методы эфферентной терапии в медицине». Опыт применения озонотерапии в акушерстве. Нижний Новгород 1998; 53.
14. Микашинович З.И., Шепотинковский В.И. Влияние пирувата на обменные процессы в эритроцитах после острой массивной потери крови. Укр биохим ж 1989; 60(2): 57-61.
15. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса. Вопр мед химии 2001; 47(6): 561-81.
16. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. Москва 2001; 40-9.
17. Биологическая химия. Под ред. Николаева А.Я. Мед информ агентств. Москва 2004; 432-49.

Поступила 11/12-2006
Принята к печати 28/12-2006

Динамика массы тела и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерическом периоде

А.А. Попов¹, Н.В. Изможерова¹, Н.В. Тагильцева¹, А.Н. Андреев¹, О.Ю. Стрюкова²,
Е.В. Козулина¹

¹Уральская государственная медицинская академия; ²Институт иммунологии и физиологии Уральского
отделения РАН. Екатеринбург, Россия

Body weight dynamics and cardiovascular risk factors in climacteric women

A.A. Popov¹, N.V. Izmozherova¹, N.V. Tagiltseva¹, A.N. Andreev¹, O.Yu. Stryukova²,
E.V. Kozulina¹

¹Ural State Medical Academy; ²Immunology and Physiology Institute, Ural Branch, Russian Academy of
Sciences. Yekaterinburg, Russia

Цель. Дать сравнительную оценку динамики массы тела (МТ), показателей липидного и углеводного обменов у женщин в пременопаузе, в период менопаузального перехода, а также ранней и поздней постменопаузы.

Материал и методы. В когортное исследование на условиях добровольного информированного согласия включены 573 женщины в возрасте 36–65 лет. Средняя продолжительность наблюдения — 3,4 года. В работе использованы антропометрические параметры, показатели липидного и углеводного обменов, частота распространения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения. В зависимости от менопаузального статуса пациентки были разделены на 4 группы: I группа (n=104) — женщины, за время наблюдения оставшиеся в пременопаузе, II группа (n=87) — за время наблюдения наступила менопауза, III группа (n=238) — женщины в постменопаузе и IV (n=144) — лица в поздней постменопаузе (> 5 лет).

Результаты. Наибольшие средние МТ, окружность талии (ОТ) и их увеличение зарегистрированы во II группе. За время наблюдения значимое увеличение МТ произошло во II и IV группах. Через 3 года отмечено значимое увеличение частоты нарушений углеводного обмена, наиболее выраженное в IV группе. Достоверный рост МТ и ОТ наблюдался во всех группах у лиц с диагностированными новыми случаями нарушений углеводного обмена, медиана составила 2 кг и 2 см за 3 года наблюдения.

Заключение. Увеличение МТ и ОТ у женщин в наибольшей степени происходит в период менопаузального перехода. У женщин в климактерии наблюдается высокая распространенность абдоминального ожирения. Повышение частоты нарушений углеводного обмена начинается в менопаузальном переходе, увеличиваясь с возрастом, и ассоциируется с ростом МТ на 2 кг за 3 года наблюдения.

Ключевые слова: климактерий, ожирение, женщины, метаболизм глюкозы, когортное исследование.

Aim. To compare body weight (BW), lipid and carbohydrate metabolism dynamics in premenopausal, menopausal, and postmenopausal women.

Material and methods. This cohort study included 573 volunteers aged 36–55 years. Mean follow-up period was 3,4 years. Anthropometric parameters, lipid and carbohydrate profiles, rates of arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, myocardial infarction, and stroke were analyzed. All participants were divided into four groups: Group I — 104 women remaining in premenopause; Group II — 87 patients with developed menopause; Group III — 238 postmenopausal women; Group IV — 144 individuals in late postmenopause (>5 years).

Results. Maximal mean BW, waist circumference (WC) and their increase were registered in Group II. During the follow-up, significant BW increase was observed in Groups II and IV. Three years after, carbohydrate metabolism disturbances become significantly more frequent, especially in Group IV. Substantial BW and WC increase was observed in all groups, among participants with newly diagnosed carbohydrate metabolism disturbances; median three-year dynamics was 2 kg and 2 cm, respectively.

Conclusion. Maximal BW and WC increase was observed during menopausal transition. In climacteric women, abdominal obesity was highly prevalent. Carbohydrate metabolism disturbance rate started to increase in menopause and continued to elevate in advanced age, being associated with BW increase (2 kg in 3 years).

Key words: Climax, obesity, women, glucose metabolism, cohort study.

Ожирение является независимым фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), их осложнений и смертности [1,2]. Увеличение массы тела (МТ) сопровождается повышением риска развития нарушений углеводного обмена [3]. Абдоминальное ожирение (АО) в наибольшей степени определяет высокий риск развития ССЗ [2]. Рост МТ наблюдается у 75-80% женщин с началом перименопаузы, особенно он выражен в постменопаузе [4-6]. Для женщин в климактерическом периоде характерно перераспределение жировой ткани с формированием АО [6-8].

Цель настоящего исследования – сравнительно оценить динамику МТ, показателей липидного и углеводного обменов у женщин в пременопаузе, в период менопаузального перехода, а также ранней и поздней постменопаузы.

Материал и методы

В когортное исследование на условиях добровольного информированного согласия включены 573 женщины, обратившиеся на специализированный прием по менопаузе Городского центра здоровья и планирования семьи г. Екатеринбурга в возрасте 36-65 лет. На момент включения в исследование 191 пациентка находилась в пременопаузе, 382 в постменопаузе, из них 128 случаев хирургической менопаузы. Медиана длительности постменопаузы составила 2 года, (25-й и 75-й процентиля 0 ÷ 6 лет). В 238 случаях на момент включения в исследование после менопаузы прошло от 1 до 5 лет, более 5 лет постменопауза продолжалась у 144 пациенток. Через 3 года наблюдения 104 женщины находились в пременопаузе, 469 в постменопаузе: 215 – от 1 до 5 лет, 254 > 5 лет (рисунок 1). Все женщины обследовались по единому плану 1 раз в год. Таким образом, обязательными были 4 посещения врача; количество дополнительных визитов индивидуально. Средняя продолжительность наблюдения – 3,4 года.

Обследование включало клинический осмотр, определение артериального давления (АД), МТ, роста с последующим вычислением индекса МТ (ИМТ). Окружность талии (ОТ) измеряли гибкой сантиметровой лентой на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем реберной дуги, окружность бедер (ОБ) – в положении стоя на уровне лобкового симфиза спереди и большого вертела бедренной кости сбоку, рассчитывали отношение ОТ/ОБ. Увеличение ОТ ≥ 80

см расценивали как АО [9]. Тяжесть климактерического синдрома (КС) анализировали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) [10].

Диагноз артериальной гипертензии (АГ) устанавливали на основании Российских рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению АГ [11]. Стабильную стенокардию диагностировали согласно Российским рекомендациям Комитета экспертов ВНОК [12]. Хроническую сердечную недостаточность (ХСН) выявляли, пользуясь «Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН» [13]. Регистрировали перенесенные ранее и развившиеся в процессе наблюдения случаи инфаркта миокарда (ИМ) и острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Диагностика нарушений углеводного обмена: нарушение гликемии натощак, толерантности к глюкозе (НТГ), сахарный диабет 2 типа (СД-2), проводилась согласно классификации ВОЗ 1999 [14]. Наличие метаболического синдрома (МС) определяли на основании классификации Adult Treatment Panel III (АТР III) 2001 [15] и International Diabetes Federation (IDF) 2005 [9].

Концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом на приборе Clima MC-15 RAL Technica para el Laboratorio, S.A. Уровень глюкозы измеряли методом глюкозо-диоксидоредуктазной медиаторной реакции на приборе Accu-Chek Active Roche с использованием тест-полосок Accu-Chek Active. Содержание общего холестерина (ОХС) определяли ферментативным способом на анализаторе «Cobas Integra», Roche, тест-системой «Roche Chol-2», ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) – «Roche HDL-C plus 2 gen», триглицеридов (ТГ) «Roche». Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле $КА = ОХС / ЛВП$. Уровни ХС липопротеидов низкой (ЛНП), очень низкой плотности (ЛОНП) рассчитывали по формуле Friedwald W 1972. Кровь для исследования брали натощак из локтевой вены после 14-часового голодания [15].

При избыточной МТ и ожирении пациенткам рекомендовали соблюдать принципы рационального питания: ограничение жиров до 30% от суточной калорийности, из них животных жиров – до 10% и растительных – до 20%. Доля углеводов в суточном рационе – 50% с ограничением легкоусвояемых углеводов, количество белков – 15-20% суточного рациона. Всем рекомендовано ведение дневника питания. Использован индивидуальный подход к увеличению физической активности (ФА) [17].

При изменении показателей липидного спектра (ЛС) крови женщинам рекомендовали ограничение жиров животного происхождения до 10% от общей калорийности,

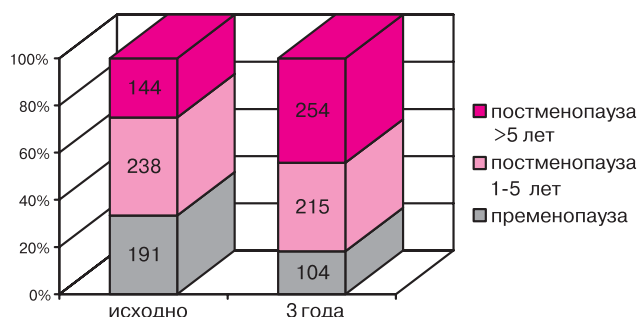


Рис. 1 Менопаузальный статус участниц исследования.

употребление большего количества свежих овощей и фруктов, расширение ФА в зависимости от возраста и сопутствующей патологии, прекращение курения. Контроль показателей ЛС осуществляли через три месяца, при недостижении целевых значений — продолжение соблюдения диетических рекомендаций и/или медикаментозная терапия. Для гиполипидемической терапии использовали ингибиторы фермента ГМК-КоА редуктазы (статины) у 5,9% женщин, средняя доза составила 20 мг/сут. в пересчете на симвастатин, продолжительность терапии ≥ 6 месяцев [16].

При наличии АГ рекомендовали мероприятия по изменению образа жизни: отказ от курения, снижение МТ, если необходимо, ограничение в рационе жиров, увеличение растительной пищи, расширение физических нагрузок (ФН), уменьшение потребления поваренной соли до 5 г/сут. Медикаментозные методы коррекции различными классами препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — 34,7%, диуретики — 23,1%, β -адреноблокаторы — 6,0%, агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов — 2,4%, антагонисты кальция — 1,1%. Комбинированную терапию получали 22,4% женщин.

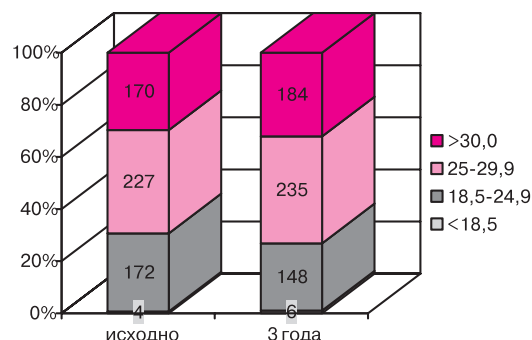
Пациентки с ИБС и ХСН получали индивидуальные рекомендации по допустимой ФА, питанию, отказу от курения, медикаментозной терапии в соответствии с «Национальными рекомендациями» [12,13].

При нарушениях углеводного обмена женщинам с избыточной МТ и ожирением рекомендовали соблюдать низкокалорийную диету (1800 ккал), ограничить прием простых углеводов, увеличить долю сложных углеводов до 50-60% суточной калорийности пищи, насыщенных жиров $< 10\%$, полиненасыщенных жиров $< 10\%$, белков — 15%, увеличение в рационе клетчатки, алкоголь — не > 20 г/день с учетом калорийности, умеренное употребление сахарозаменителей [18]. При СД-2 назначали метформин в дозе 500-2000 мг/сут. [18].

При повышении содержания мочевой кислоты предлагали диету с ограничением продуктов, богатых пуринами и проводили коррекцию медикаментозной терапии АГ [11].

При статистической обработке использовали пакет программ «Statistica for Windows 5.0» с применением критерия Вилкоксона; данные приведены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Достоверность различий частот в группах оценивали с помощью критерия χ^2 .

Проведение исследования было одобрено этическим комитетом Центральной городской больницы №6 г. Екатеринбурга.



Примечание: $\chi^2=2,892$; $df=3$; $p=0,555$.

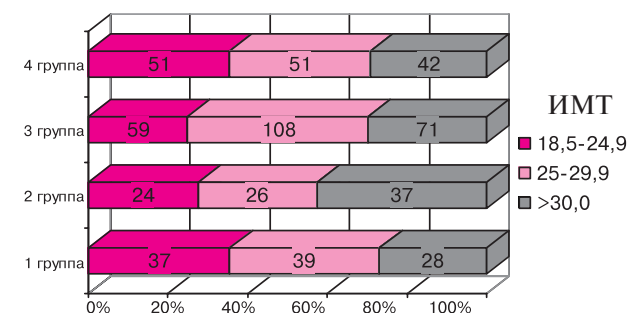
Рис. 2 Распределение обследованных по МТ исходно и через 3 года.

Результаты

Среди обследуемых женщин исходно 170 (29,7%) имели ожирение (ИМТ > 30 кг/м²), 227 (39,6%) — избыточную МТ (ИМТ = 25-29,99 кг/м²), 172 (30,0%) — нормальную МТ (ИМТ = 18,5-24,99 кг/м²), у 4 (0,7%) женщин отмечен дефицит МТ (ИМТ $< 18,5$ кг/м²). Через 3 года у 184 (32,1%) пациенток ИМТ > 30 кг/м², у 235 (41,0%) — ИМТ = 25-29,99 кг/м², у 148 (25,8%) — ИМТ = 18,5-24,99 кг/м² и у 6 (1,1%) — ИМТ $< 18,5$ кг/м² ($\chi^2=2,892$; $df=3$; $p=0,555$) (рисунок 2). Несмотря на то, что показатели ИМТ значимо не различались, отмечена тенденция к увеличению избыточной МТ, ожирению и уменьшению частоты нормальной МТ с возрастом.

В зависимости от менопаузального статуса пациентки были разделены на 4 группы. I группу (n=104) составили женщины, за время наблюдения оставшиеся в пременопаузе. Во II группу (n=87) вошли пациентки, у которых за время наблюдения наступила менопауза (группа менопаузального перехода). III группа — 238 человек в постменопаузе (на первый визит длительность менопаузы составила 1-5 лет). IV группа (n=144) — женщины в поздней постменопаузе (> 5 лет).

Исходно и через 3 года группы различались по весу. Наибольший вес зарегистрирован во II группе женщин (таблица 1). За время наблюдения значимое увеличение веса произошло во II и IV группах. Исходно группы значимо различались по частоте нормальной, избыточной МТ и ожирения. Нор-



Примечание: $\chi^2=14,225$; $df=6$; $p=0,007$.

Рис. 3 Частота нормальной, избыточной МТ и ожирения в группах исходно.

Таблица 1

Антропометрические данные и показатели тяжести КС (Ме, 25 и 75 процентиля)

Показатели	Группа I (n=104)	Группа II (n=87)	Группа III (n=238)	Группа IV (n=144)	p (межгрупповые различия)
Возраст (лет)					
Исходно	47 (45÷50)	51 (48÷52)	52 (49÷54)	57 (52÷60)	< 0,001
3 года	50 (47÷53)	54 (51÷55)	55 (52÷57)	59 (55÷63)	< 0,001
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-
Вес (кг)					
Исходно	69,0 (60,080,0)	72,2 (65,5÷82,5)	72,0 (64,0÷79,0)	67,5 (60,276,0)	0,026
3 года	70,0 (61,080,0)	73,2 (66,081,7)	72,5 (64,080,0)	69,0 (62,076,0)	0,020
p	0,121	0,008	0,155	0,039	-
ИМТ(кг/м²)					
Исходно	26,29 (23,630,8)	28,32 (24,8331,43)	27,66 (25,030,48)	26,44 (24,0131,16)	0,131
3 года	26,7 (23,830,4)	28,94 (25,0332,04)	27,97 (25,3330,67)	26,87 (24,4830,25)	0,099
p	0,120	0,008	0,146	0,048	-
ОТ (см)					
Исходно	83,0 (75,093,0)	89,0 (80,090,0)	86,0 (79,095,0)	86,0 (78,096,0)	0,234
3 года	85,0 (78,094,0)	90,5 (82,598,0)	88,0 (81,0-96,0)	87,0 (79,0-96,0)	0,133
p	0,011	0,003	< 0,001	0,136	-
ОБ (см)					
Исходно	104,0 (99,0÷110,0)	107,0 (102,0÷115,0)	106,0 (101,0÷114,0)	105,0 (100,0÷112,0)	0,066
3 года	104,0 (100,0÷112,0)	108,5 (102,0÷115,0)	107,0 (102,0÷113,0)	106,0 (101,0÷111,0)	0,124
p	0,005	0,295	0,230	0,284	-
ОТ/ОБ					
Исходно	0,80 (0,75÷0,85)	0,82 (0,77÷0,86)	0,80 (0,76÷0,84)	0,81 (0,76÷0,86)	0,159
3 года	0,81 (0,75÷0,86)	0,83 (0,78÷0,87)	0,81 (0,77÷0,85)	0,81 (0,77÷0,86)	0,140
p	0,297	0,001	0,001	0,587	-
Нейровегетативные симптомы, (баллы)					
Исходно	14,0 (10,0÷17,0)	14,0 (10,0÷19,0)	15,0 (12,0÷20,0)	16,5 (12,5÷20,0)	0,003
3 года	13,0 (9,0÷16,0)	14,0 (9,0÷18,0)	15,0 (10,0÷19,0)	14,5 (10,0÷20,0)	0,017
p	0,057	0,582	0,113	0,021	-
Обменно-эндокринные симптомы, (баллы)					
Исходно	4,0 (3,0÷5,0)	5,0 (3,0÷6,0)	5,0 (3,0-7,0)	5,0 (3,0-7,0)	0,084
3 года	5,0 (4,0÷7,0)	6,0 (4,0÷7,0)	6,0(4,0÷8,0)	6,0 (4,0÷8,0)	0,775
p	< 0,001	0,003	< 0,001	< 0,001	-
Психоэмоциональные симптомы, (баллы)					
Исходно	9,0 (5,0÷12,0)	10,0 (6,0÷14,0)	9,0 (6,0÷14,0)	11,0 (7,0-15,0)	0,039
3 года	9,0 (4,0÷12,0)	8,5 (5,0÷12,0)	10,0 (6,0÷13,0)	11,0 (6,0÷14,0)	0,016
p	0,400	0,170	0,185	0,092	-
ММИ, (баллы)					
Исходно	26,0 (20,0÷32,0)	29,0 (22,0÷40,0)	30,0 (22,0÷38,0)	32,0 (26,0÷40,0)	0,004
3 года	26,0 (21,0÷33,0)	28,0 (22,0÷4,50)	30,0 (22,0÷39,0)	31,0 (24,0÷38,5)	0,013
p	0,922	0,745	0,662	0,272	-

мальная МТ чаще встречалась в I группе и реже ожирение. Во II группе ~ 50% пациенток страдали ожирением. Избыточная МТ чаще встречалась в III группе (рисунок 3).

За время наблюдения у каждой пациентки оценивали процент изменения МТ: стабильная МТ с изменениями в пределах 5%, уменьшение $\geq 5\%$ и увеличение $\geq 5\%$ от исходной МТ (таблица 2). Груп-

пы достоверно различались по частоте изменения веса. Во II группе отмечено наибольшее число пациенток, у которых в ходе наблюдения МТ возросла на $\geq 5\%$.

ОТ в группах исходно и через 3 года не различались. В течение 3 лет произошло достоверное увеличение ОТ в I, II и III группах (таблица 1). Значимое увеличение ОБ произошло у женщин в пременопа-

Таблица 2

Частота изменения МТ

Изменение МТ	Группа I (n=104)	Группа II (n=87)	Группа III (n=238)	Группа IV (n=144)
Стабильная МТ	77 (74,1%)	50 (57,5%)	152 (63,9%)	104 (72,2%)
Уменьшение МТ $> 5\%$	7 (6,7%)	11 (12,6%)	32 (13,4%)	16 (11,1%)
Увеличение МТ $> 5\%$	20 (19,2%)	26 (29,9%)	54 (22,7%)	24 (16,7%)

Примечание: $\chi^2=10,620$; $df=6$; $p=0,031$.

Таблица 3

Основные метаболические показатели (Ме, 25 и 75 процентиля)

Показатели (межгрупповые различия)		Группа I (n=104)	Группа II (n=87)	Группа III (n=238)	Группа IV (n=144)	p
Глюкоза (моль/л)	Исходно	5,1 (4,4÷5,9)	4,8 (4,4÷5,5)	5,0 (4,4÷5,7)	5,0 (4,5÷5,4)	0,736
	3 года	5,0 (4,8÷5,6)	5,4 (5,0÷6,0)	5,2 (4,7÷5,6)	5,0 (4,6÷5,7)	0,039
	p	0,497	0,004	0,197	0,230	-
ОХС (моль/л)	Исходно	5,6 (4,8÷6,4)	5,6 (4,8÷7,0)	5,9 (5,0÷6,8)	6,10 (5,20÷7,15)	0,006
	3 года	5,62 (5,0÷6,35)	5,88 (5,3÷6,7)	6,0 (5,45÷6,9)	5,91 (5,3÷6,86)	0,002
	p	0,554	0,077	0,001	0,465	-
ХС ЛВП (моль/л)	Исходно	1,44 (1,02÷1,72)	1,33 (1,0÷1,65)	1,4 (1,1÷1,7)	1,40 (1,14÷1,78)	0,709
	3 года	1,59 (1,36÷2,0)	1,56 (1,22÷1,84)	1,6 (1,36÷1,97)	1,54 (1,30÷2,00)	0,765
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-
ТГ (моль/л)	Исходно	1,34 (0,9÷1,92)	1,44 (1,13÷1,87)	1,54 (1,08÷2,1)	1,45 (1,04÷1,87)	0,159
	3 года	1,2 (0,8÷1,7)	1,26 (0,94÷1,64)	1,29 (0,95÷1,9)	1,10 (0,85÷1,58)	0,085
	p	0,022	0,006	< 0,001	< 0,001	-
КА	Исходно	4,05 (3,25÷5,3)	4,17 (3,18÷5,69)	4,05 (3,3÷5,54)	4,18 (3,34÷5,68)	0,808
	3 года	3,57 (2,8÷4,22)	3,82 (3,0÷4,87)	3,7 (3,06÷4,6)	3,59 (2,93÷4,66)	0,182
	p	< 0,001	0,020	< 0,001	< 0,001	-
ХС ЛНП (моль/л)	Исходно	3,58 (2,79÷4,12)	3,48 (2,69÷4,43)	3,83 (2,87÷4,54)	3,95 (3,07÷4,85)	0,015
	3 года	3,35 (2,74÷4,13)	3,67 (3,0÷4,34)	3,72 (3,09÷4,44)	3,59 (2,93÷4,66)	0,016
	p	0,103	0,466	0,353	0,083	-
ХС ЛОНП (моль/л)	Исходно	0,61 (0,41÷0,88)	0,66 (0,52÷0,87)	0,71 (0,5÷0,96)	0,66 (0,47÷0,86)	0,502
	3 года	0,55 (0,36÷0,77)	0,57 (0,43÷0,75)	0,59 (0,43÷0,87)	0,50 (0,39÷0,72)	0,150
	p	0,022	0,006	< 0,001	< 0,001	-

узе. Исходно не зарегистрировано значимых различий между группами по показателям соотношения ОТ/ОБ. За время наблюдения достоверно увеличилось соотношение ОТ/ОБ во II и III группах, при этом наибольшие значения ОТ/ОБ отмечены в группе менопаузального перехода.

По тяжести клинических проявлений КС группы значимо различались на первом визите и через 3 года наблюдения по нейровегетативным и психоэ-

моциональным симптомам. Наиболее тяжелый КС отмечен исходно в IV группе. В ходе наблюдения во всех группах произошло достоверное усугубление симптомов, связанных с обменно-эндокринными нарушениями. Динамика психоэмоциональных проявлений КС внутри групп была статистически незначимой. Более тяжелые психоэмоциональные расстройства имели место у женщин IV группы. Подобная тенденция сохраняется по суммарному зна-

Таблица 4

Частота ССЗ и осложнений

Группы		Группа I (n=104)	Группа II (n=87)	Группа III (n=238)	Группа IV (n=144)	χ^2	p
АГ	Исходно	57 (54,8%)	65 (74,7%)	152 (63,8%)	93 (64,5%)	3,892	0,368
	3 года	67 (64,4%)	72 (82,7%)	171 (71,8%)	113 (78,4%)	10,440	0,019
	p	0,203	0,266	0,077	0,013	-	-
ИБС	Исходно	7 (6,7%)	11 (12,6%)	25 (10,5%)	20 (13,8%)	3,141	0,502
	3 года	10 (9,6%)	16 (18,3%)	39 (16,3%)	32 (22,2%)	7,007	0,094
	p	0,613	0,402	0,081	0,092	-	-
ХСН	Исходно	16 (15,3%)	33 (37,9%)	79 (33,1%)	69 (47,9%)	28,964	< 0,001
	3 года	23 (22,1%)	43 (49,4%)	99 (41,5%)	81 (56,2%)	30,489	< 0,001
	p	0,286	0,169	0,002	0,194	-	-
АО	Исходно	65 (62,5%)	66 (75,8%)	174 (73,1%)	99 (68,7%)	5,395	0,192
	3 года	73 (70,1%)	68 (78,1%)	184 (77,3%)	105 (72,9%)	2,759	0,585
	p	0,304	0,857	0,339	0,517	-	-
МС IDF	Исходно	39 (37,5%)	44 (50,5%)	104 (43,7%)	56 (38,9%)	5,238	0,206
	3 года	59 (56,7%)	61 (70,1%)	146 (61,3%)	80 (55,6%)	5,519	0,182
	p	0,008	0,013	< 0,001	0,007	-	-
МС АТР	Исходно	25 (24,0%)	37 (42,5%)	80 (33,6%)	43 (29,9%)	7,990	0,060
	3 года	39 (37,5%)	47 (54,0%)	118 (49,6%)	64 (44,4%)	6,496	0,118
	p	0,051	0,172	< 0,001	0,015	-	-
ИМ, ОНМК	Исходно	2 (1,9%)	0 (0%)	12 (5,0%)	8 (5,6%)	6,589	0,113
	3 года	3 (2,8%)	1 (1,1%)	14 (5,9%)	11 (7,6%)	6,240	0,132
	p	1,0	1,0	0,840	0,635	-	-

Таблица 5

Частота нарушений углеводного обмена

Группы	Группа I (n=104)	Группа II (n=87)	Группа III (n=238)	Группа IV (n=144)	χ^2	p
Высокая гликемии натощак						
Исходно	5 (4,8%)	1 (1,1%)	11 (4,6%)	7 (4,8 %)	2,375	0,680
3 года	14 (13,4%)	19 (21,8%)	33 (13,8%)	25 (17,3%)	3,727	0,394
0,054	< 0,001	< 0,001	0,001	-	-	
НТГ						
Исходно	2 (1,9%)	1 (1,1%)	7 (2,9%)	4 (2,7 %)	1,044	1,00
3 года	9 (8,6%)	3 (3,4%)	12 (5,0%)	13 (9,0%)	4,499	0,284
0,063	0,613	0,349	0,045	-	-	
СД-2						
Исходно	3 (2,8%)	5 (5,7%)	8 (3,3%)	2 (1,3%)	3,455	0,441
3 года	4 (3,8%)	9 (10,3%)	17 (7,1%)	4 (2,7%)	7,814	0,065
1,00	0,403	0,100	0,680	-	-	
Все нарушения углеводного обмена						
Исходно	$\chi^2=6,714$; df=9; p=0,107					
3 года	$\chi^2=12,900$; df=9; p=0,006					

Таблица 6

Динамика МТ и ОТ

Группы	Группа I (n=104)	Группа II (n=87)	Группа III (n=238)	Группа IV (n=144)	p	Группа в целом (n=586)
Динамика МТ	0,5 (-1,5÷2,5)	1,0 (-1,0÷4,0)	0,35 (-2,0÷3,0)	0,5 (-1,0÷3,0)	0,695	0,5 (-1,5÷3,0)
Динамика ОТ	1,0 (-1,5÷2,5)	2,0 (0÷6,0)	1,0 (-2,0÷5,0)	1,0 (-2,0÷4,0)	0,064	1,0 (-2,0÷5,0)

чению ММИ; доли лиц с тяжелым течением КС были достоверно больше в группах постменопаузы.

По уровню гликемии группы исходно не различались; за время наблюдения различия стали значимыми — наибольший уровень глюкозы во II группе. Там же отмечен достоверный прирост концентрации глюкозы (таблица 3).

При включении в исследование и через три года участницы III и IV групп имели значимо более высокие уровни ОХС и ХС ЛНП сыворотки крови. Достоверное увеличение ОХС в ходе наблюдения произошло только в III группе. Различия между группами по содержанию ХС ЛВП, которое статистически значимо увеличилось за период наблюдения во всех группах, отсутствовали. Также не выявлено достоверных различий по уровням ТГ, ХС ЛОНП и КА. За три года наблюдения во всех группах эти показатели значимо снизились. Концентрация ХС ЛНП достоверно внутри групп не изменилась (таблица 3).

По частоте АГ исходно группы не различались. Через три года отличия между группами стали значимы. Достоверное увеличение частоты АГ при этом было отмечено только в IV группе (таблица 4). Прирост частоты ИБС среди всех участниц исследования не достиг статистической достоверности, внутри групп также отсутствовали значимые различия за три года наблюдения. Обращает на себя внимание наибольший прирост ИБС в IV группе. Достоверные различия между группами получены по частоте развития ХСН. Число женщин с ХСН было наибольшим в IV группе. Внутригрупповые различия были получены только в III группе (таблица 4).

По частоте распространения АО отличия между группами были недостоверными, поскольку в каждой группе больше половины женщин имели АО. За время наблюдения отмечена тенденция к приросту частоты АО во всех группах. В то же время, распространенность МС по критериям IDF 2005 во всех группах значимо увеличилась, хотя между группами различия были недостоверными (таблица 4). По критериям АТР III 2001 распределение частоты МС между группами не достигло статистической значимости, а внутри групп достоверный прирост наблюдали в III и IV группах.

Достоверно группы не различались по частоте сосудистых катастроф (ИМ и ОНМК) исходно и через 3 года наблюдения.

Исходно группы не отличались по частоте нарушений углеводного обмена (таблица 5). Через три года зафиксировано достоверное увеличение частоты расстройств обмена углеводов. Наиболее значительно частота нарушений углеводного обмена выросла внутри IV группы. Внутри II и III групп наблюдали достоверный прирост нарушения гликемии натощак.

За три года наблюдения между группами отсутствовала значимая разница в увеличении МТ и ОТ (таблица 6), но в группе менопаузального перехода произошла наибольшая прибавка МТ и ОТ.

У 106 пациенток за 3 года наблюдения появились нарушения углеводного обмена; отмечен значимый прирост МТ, 2 кг (-1,0÷4,0) кг и ОТ 2,0 (0÷6,0) см, по сравнению с женщинами, у которых такие расстройства не наблюдались: у них динамика МТ составила 0,2 (-1,5÷2,5) кг; ОТ 1,0 (-1,0÷4,0), (p=0,002 и 0,019 соответственно).

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают данные ранее проведенных исследований, свидетельствующих о том, что увеличение МТ у женщин начинается в пременопаузе и наиболее выражено в первые годы после наступления менопаузы [4-6]. Средний темп прироста МТ у россиянок при менопаузальном переходе аналогичен таковому в популяциях других стран [4,6,19]. Наблюдали характерное для климактерического периода перераспределение состава тела: увеличение жировой ткани с ее отложением в абдоминальной области, наиболее выраженное в постменопаузе [7,8]. Это связано с тем, что у женщин в пременопаузе за счет сохранения активности липопротеиновой липазы в подкожной клетчатке бедренно-ягодичной области происходило увеличение ОБ и формирование бедренно-ягодичного ожирения. Прибавка МТ в климактерии у женщин с исходно нормальной МТ может не влиять на состояние их здоровья [19], но наличие избыточной МТ и ожирения повышают риск развития: АГ в 2,9 раз, гиперхолестеринемии (ГХС) в 2,1 раза, нарушений углеводного обмена, включая СД-2, в 2,9 раза. Часто сопутствуют избыточной МТ и ожирению онкологические и другие заболевания [3]. Прирост массы абдоминальной жировой ткани в климактерии значительно увеличивает риск ССЗ, СД-2 и смертности [20,21].

Дефицит эстрогенов при наступлении менопаузы способствует увеличению МТ и формированию преимущественно АО. По одной из гипотез этим можно объяснить развитие инсулинорезистентности (ИР) и МС у женщин в менопаузе [6,22]. АО, ИР у женщин в постменопаузе способствует нарушениям липидного обмена — увеличению уровня ТГ, снижению ХС ЛВП [23]. В постменопаузе наличие АГ у женщин ассоциируется с более высоким содержанием глюкозы и инсулина по сравнению с таковыми у женщин без АГ [19]. АО можно рассматривать как основу расстройств, ассоциированных с наступлением менопаузы: развивающаяся ИР, компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ), повышение синтеза ХС ЛОНП, ХС ЛНП, ТГ, снижение уровня ХС ЛВП, а также повышение АД [25].

Для сосудистых поражений головного мозга ФР служат АГ, ГХС и избыточная МТ. Хотя ОНМК и ИМ могут возникнуть в любом возрасте, характерно уве-

личение их частоты в старших возрастных группах [26]. По данным Фремингемского исследования с участием 2406 мужчин и 2569 женщин в возрасте 18-74 лет, сочетание 3 метаболических ФР и более: гиперликемии, снижения ХС ЛВП, ГХС, гипертриглицеридемии (ГТГ), ожирения и повышения систолического АД, ассоциируется с увеличением риска ИБС в 2,39 раза у мужчин — 95% доверительный интервал (ДИ) 1,56÷3,36) и в 5,9 раза у женщин (95% ДИ 2,54÷13,73) [27]. Составляющие МС, усугубляя эндотелиальную дисфункцию, способствуют развитию ИБС [28].

Тяжесть нейровегетативных симптомов увеличивается с возрастом и длительностью постменопаузы, т.к. к этой группе симптомов относится АГ, головная боль, головокружение, сердцебиения. Аналогичная тенденция наблюдается в группе обменно-эндокринных симптомов: изменение МТ, нарушения углеводного обмена, боли в суставах, появление симптомов урогенитальной атрофии. Психосоциальные симптомы — снижение работоспособности, утомляемость, ухудшение памяти, рассеянность — относятся к когнитивным расстройствам, закономерно увеличивающимся с возрастом.

Таким образом, рост МТ у женщин в климактерии достоверно увеличивает риск развития нарушений углеводного обмена. Менопауза и нарушения углеводного обмена являются взаимно отягощающими ФР развития ССЗ. Необходимость формирования групп риска для предотвращения, своевременной диагностики метаболических нарушений и проведения первичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф очевидна.

Выводы

Увеличение МТ и ОТ у женщин в наибольшей степени происходит в период менопаузального перехода.

С увеличением возраста и длительности менопаузы наблюдается утяжеление обменно-эндокринных и психосоциальных расстройств.

У женщин в климактерическом периоде выявлена высокая частота АО.

Прирост частоты нарушений углеводного обмена начинается в менопаузальном переходе, увеличивается с возрастом и ассоциируется с прибавкой МТ на 2 кг за 3 года наблюдения.

Литература

1. Аметов А.С., Демидова И.Ю., Целиковская А.Л. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания. Тер архив 2001; 8: 66-9.
2. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Метельская В.А. Абдоминальное ожирение у больных артериальной гипертензией: атерогенные нарушения в системе транспорта липидов и обмена углеводов. РЖЖ 2001; 31(5): 16-20.
3. Kannel WB, Cuppels LA, Ramaswami R, et al. M. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham study. J Clin Epidemiol 1991; 44(2): 183-90.
4. Репина М.А. Менопаузальный метаболический синдром и ожирение. Ж акуш жен бол 2003; 3: 75-84.
5. Kuh D, Langenberg C, Hardy R, et al. Cardiovascular risk at age 53 years in relation to the menopause transition and use of hormone replacement therapy: a prospective British birth cohort study. BJOG 2005; 112(4): 476-85.
6. Spencer CP, Godsland IF, Stevenson JC. Is there a menopausal metabolic syndrome. Gynecol Endocrinol 1997; 11(5): 341-55.
7. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, et al. Menopausal-related changes in body fat distribution. Ann J Acad Sci 2000; 904: 502-6.
8. Van den Brule F, Gaspard U. Body mass changes at menopause: impact of therapeutic strategies. Rev Med Liege 2003; 58(12): 734-40.

9. IDF. Barclay L. Medscape Medical News. New definition of the metabolic syndrome: a newsmaker interview with Sir George Alberti, MA, DPhil, BMBCCh. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/504382> Accessed July 8, 2005.
10. Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глезер Г.А., Москаленко Н.П. Климатерический синдром. Москва «Медицина» 1988; 288 с.
11. Российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. Приложение к журналу Кардиоваск тер профил 2004; 19 с.
12. Российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. Приложение к журналу Кардиоваск тер профил 2004; 28 с.
13. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. Ж серд недостат 2003; 4(6): 276-97.
14. WHO. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diab Care 1999; 23(1): S4-16.
15. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285 (19): 2486-97.
16. Российские рекомендации ВНОК «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» Москва 2005; 20 с.
17. Obesite: prevention et prise en charge de l'epidemie mondiale: rapport d'une Consultation de l'OMS. Organisation mondiale de la Sante. Geneve 2003; 300.
18. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Методические рекомендации. Москва 2002; 92 с.
19. Matthews KA, Abrams B, Crawford S, et al. Body mass index in mid-life women: relative influence of menopause, hormone use, and ethnicity. Int J Obes Relat Metab Disord 2002; 26(8): 1150.
20. Milewicz A, Demissie M, Zatonska K, et al. Influence of dietary and genetic factors on metabolic status in obese and lean postmenopausal women. Gynecol. Endocrinology 2003; 17(4): 333-8.
21. Nicklas BJ, Penninx BW, Ryan AS, et al. adipose tissue cutoffs associated with metabolic risk factors for coronary heart disease in women. Diabetes Care 2003; 26(5): 1413-20.
22. Walton C, Godsland IF, Proudler AJ, et al. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. Eur J Clin Invest 1993; 23: 466-73.
23. Kim HS, Abbasi F, Lamendola C, et al. Effect of insulin resistance on postprandial elevations of remnant lipoprotein concentrations in postmenopausal women. Am J Clin Nutr 2001; 74: 592-5.
24. Feldstein CA, Akopian M, Renaud A, et al. Insulin resistance and hypertension in postmenopausal women. J Hum Hypertens 2002; 16(Suppl. 1): S145-50.
25. Miller AM, Wilbur J, Chandler PJ, et al. Cardiovascular disease risk factors and menopausal status in midlife women from the former Soviet Union. Women Healthy 2003; 38: 19-36.
26. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. Prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire community stroke project, 1981-1986, 1. Methodology, demography and incident cases of first ever stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1988; 51: 1373-80.
27. Wilson PW, Kannell WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. Arch Intern Med 1999; 159: 1104-9.
28. Омеляненко М.Г., Краснова Л.Г., Полятыкина Т.С. и др. Роль эндотелиальной дисфункции и метаболического синдрома в патогенезе ранней ишемической болезни сердца у женщин. Кардиоваск тер профил 2002; 1(1): 47-52.

Поступила 14/07-2006
Принята к печати 09/10-2006

Сердечно-сосудистые заболевания у женщин с психоэмоциональными расстройствами в климактерии

Н.В. Изможерова, А.А. Попов

Уральская государственная медицинская академия. Екатеринбург, Россия

Cardiovascular disease in climacteric women with psycho-emotional disorders

N.V. Izmozherova, A.A. Popov

Ural State Medical Academy. Yekaterinburg, Russia.

Цель. Оценить влияние психоэмоциональных расстройств (ПЭР) на состояние сердечно-сосудистой системы у женщин в климактерии.

Материал и методы. В исследование случай-контроль на условиях добровольного информированного согласия были включены 186 женщин в климактерии с выраженными ПЭР. Контрольную группу составили 186 женщин без выраженных ПЭР. Тяжесть менопаузального синдрома определяли в баллах модифицированного менопаузального индекса. Наличие депрессии верифицировали согласно диагностическим критериям Международной Классификации Болезней 10-пересмотра. Тяжесть депрессии оценивали с помощью опросника Бека и Госпитальной шкалы тревоги и депрессии.

Результаты. У всех 186 женщин основной группы была диагностирована депрессия, тяжелее была выражена клиническая симптоматика климактерического синдрома (КС), был более высокий уровень аполипопротеида В; шансы развития основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сердечно-сосудистых катастроф были значимо выше у лиц с депрессией.

Заключение. Депрессии у женщин в климактерии увеличивают шансы развития ССЗ и утяжеляют течение КС.

Ключевые слова: климактерический период, исследование «случай-контроль», депрессия, сердечно-сосудистые заболевания.

Aim. To assess psycho-emotional disorder (PED) impact on cardiovascular system status in climacteric women.

Material and methods. This case-control study included 186 climacteric women with manifested PED. All participants gave their informed consent. The control group included 186 women without PED. Menopause syndrome severity was assessed with modified menopausal index. Depression was diagnosed according to ICD-10; its severity was assessed with Beck's Depression Inventory and Hospital Anxiety and Depression Scale.

Results. In all 186 women from the main group, depression was diagnosed, climacteric syndrome (CS) was more severe, and apolipoprotein B level was higher than in controls. Cardiovascular disease (CVD) and vascular event risk was significantly higher in depressed patients.

Conclusion. In climacteric women, depression increased CVD risk and aggravated CS clinical course.

Key words: Climacteric period, case-control study, depression, cardiovascular disease.

Наступление менопаузы более чем у половины современных женщин сопровождается рядом нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных проявлений, объединяемых понятием «менопаузальный синдром» (МС) [1,12,21]. Тесная хронологическая связь, результаты эпидемиологических исследований и эффективность замес-

тительной гормональной терапии позволяют связать возникающие нарушения с дефицитом эстрогенов [1,12,17,19].

Целью исследования явилась оценка влияния психоэмоциональных расстройств (ПЭР) на состояние сердечно-сосудистой системы у женщин в климактерии.

Таблица 1

Антропометрические показатели и тяжесть климактерических расстройств (Ме, 25-й и 75-й процентиля)

Показатель	Группа		p
	Основная	Контрольная	
Возраст, лет	53 (49÷55)	53,00 (49÷55)	0,8
Длительность менопаузы, лет	3 (0÷7)	3 (0÷6)	0,3
ИМТ, кг/м ²	28,12 (24,23÷31,47)	27,29 (24,65÷30,09)	0,2
ОТ, см	88 (78÷97)	85 (77÷94)	0,07
Нейровегетативные симптомы, баллы	20 (16÷24)	9 (6÷13)	< 0,001
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	7 (5÷9)	3 (2÷5)	< 0,001
Психоэмоциональные симптомы, баллы	19 (18÷21)	3 (2÷4)	< 0,001
ММИ, баллы	46 (40÷51)	16 (12÷20)	< 0,001

Материал и методы

В исследование случай-контроль на условиях добровольного информированного согласия были включены 186 женщин в климактерии, имевшие выраженные ПЭР (основная группа). Контрольную группу составили 186 женщин без выраженных ПЭР.

Тяжесть МС определяли в баллах модифицированного менопаузального индекса (ММИ), позволяющего оценить нейровегетативные, обменно-эндокринные и психоэмоциональные симптомы, ассоциированные с дефицитом эстрогенов [1]. В основную группу были включены пациентки, тяжесть ПЭР у которых достигала ≥ 15 баллов [10].

Наличие депрессии верифицировали согласно диагностическим критериям Международной Классификации Болезней 10-пересмотра (МКБ-10) [8,13]. Тяжесть депрессии оценивалась с помощью опросника Бека АТ 1974. [15] и Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale) [24].

Измеряли рост, массу тела (МТ), рассчитывали индекс МТ (ИМТ = вес в кг/рост в м²), окружность талии (ОТ). Содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным способом на анализаторе «Cobas Integra», Roche: ОХС – тест-системой «Roche Chol-2», ЛВП – тест-системой «Roche HDL-C plus 2 gen», ТГ – тест «Roche». Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле $КА = ОХС/ЛВП$. Уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и рассчитывали по формуле Friedwald WT 1972 [16]. Аполипопротеины А и В (Апо А и Апо В) определяли методом иммунотурбидиметрии с использованием набором и стандартных образцов фирмы «Spinreact» (Испания) на анализаторе «Stat-Fax». Кровь для исследования брали натощак в 08 часов утра из локтевой вены после 14-часового голодания [4].

Интенсивность болей в суставах, спине, кардиалгий, головных болей пациентки оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ). Выраженность функциональных ограничений, обусловленных остеоартрозом коленных суставов, определяли с помощью альгофункционального индекса Лекена [14].

При расспросе пациенток учитывали наличие кардиалгий и одышки. Диагностика артериальной гипертензии (АГ) осуществлялась согласно «Российским национальным рекомендациям 2004г» [11]. Диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) верифицировали согласно «Национальным рекомендациям по диагностике

и лечению стабильной стенокардии» [5]. Хроническую сердечную недостаточность (ХСН) диагностировали на основании «Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН» [9].

Статистическая обработка данных проведена с использованием СУБД «Paradox 5.0», статистического пакета «Statistica for Windows 5.0». При анализе применены критерии Краскала-Уоллиса, χ^2 [3]. В таблицах представлены медианы, 25-й и 75-й процентиля.

Исследование одобрено Этическим комитетом Центральной городской больницы № 6 г. Екатеринбурга.

Результаты

По возрасту, длительности менопаузы, ИМТ пациентки основной и контрольной групп различий не имели (таблица 1). Обращает на себя внимание наличие достоверно более тяжелых проявлений МС по группам обменно-эндокринных и нейровегетативных симптомов.

У всех 186 женщин основной группы была диагностирована депрессия [8]. На момент включения в исследование пациентки не получали антидепрессантов. Однако у лиц с депрессией значительно тяжелее протекают не только ПЭР; значительно выше оказалась тяжесть нейровегетативных и обменно-эндокринных симптомов (таблица 1). Боли в суставах, сердце, спине, а также головные боли были более выражены у лиц с депрессией (таблица 2). В основной группе чаще имели место и были более выражены обусловленные болью ограничения функции суставов. У лиц с депрессией значительно выше и чаще, чем в группе сравнения, были кардиалгии и одышка (рисунки 1, 2).

Женщины, находящиеся в депрессии, имели достоверно более высокий уровень апо В (таблица 3) и, соответственно, более высокие значения соотношения апо В/апо А.

Шансы развития основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) были достоверно выше у лиц с депрессией. В этой группе частота сердечно-сосудистых катастроф была значительно больше (таблица 4). Среди лиц с депрессией инсульт (МИ) перенесли 8, а инфаркт миокарда (ИМ) – 4 человека, среди лиц без ПЭР зарегистрированы по одному случаю МИ и ИМ.

Таблица 2

Выраженность депрессии и болевых ощущений у женщин в климактерии (Ме, 25-й и 75-й процентиля)

Показатель	Группа		p
	Основная	Контрольная	
HADS, депрессия, баллы	12 (9÷13)	3 (2÷5)	< 0,001
HADS, тревога, баллы	11 (9÷14)	5 (3÷7)	< 0,001
Вопросник Бека, баллы	22 (19÷26)	6 (4÷10)	< 0,001
Индекс Лекена, баллы	6 (0÷12)	0 (0÷2)	< 0,001
Артралгии, мм ВАШ	52 (30÷80)	31 (0÷50)	< 0,001
Боли в спине, мм ВАШ	50 (30÷80)	30 (0÷45)	< 0,001
Кардиалгии, мм ВАШ	40 (10÷60)	0 (0÷20)	< 0,001
Головные боли, мм ВАШ	50 (30÷80)	20 (0÷50)	< 0,001

Таблица 3

Показатели липидного обмена (Ме, 25-й и 75-й процентиля)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
ОХС, ммоль/л	5,90 (4,91÷6,77)	5,80 (5,10÷6,60)	0,656
ЛВП, ммоль/л	1,41 (1,17÷1,77)	1,50 (1,27÷1,80)	0,105
ТГ, ммоль/л	1,38 (1,01÷1,83)	1,42 (0,96÷1,88)	0,761
ЛНП, ммоль/л	3,95 (2,84÷4,67)	3,69 (2,93÷4,38)	0,223
ИА	3,97 (3,30÷5,46)	3,94 (3,16÷4,85)	0,103
ЛВП/ЛНП	0,40 (0,26÷0,50)	0,39 (0,32÷0,56)	0,128
АпоА1, мг/дл	146,65 (120,05÷173,35)	146,35 (118,70÷168,75)	0,855
Апо В, мг/дл	126,50 (99,70÷151,35)	111,95 (85,70÷126,30)	0,026
Апо В/Апо А1, мг/дл	0,78 (0,67÷1,09)	0,72 (0,57÷0,90)	0,049

Таблица 4

Частота ССЗ и их осложнений

Заболевание	Группы		χ^2	p	ОШ (95% ДИ)
	Основная	Контрольная			
АГ	142 (77,6%)	115 (61,8%)	8,509	0,004	1,99 (1,27 – 3,12)
ИБС	32 (20,8%)	12 (6,5%)	9,305	0,002	3,07 (1,53 – 6,16)
ХСН	70/116	41 (22%)	10,067	0,002	2,13 (1,35 – 3,37)
НМК и ИМ в анамнезе	12 (6,5%)	2 (1,1%)	—	0,014	6,35 (1,4 – 28,76)

Примечание: НМК – нарушение мозгового кровообращения; ОШ-отношение шансов; ДИ-доверительный интервал.

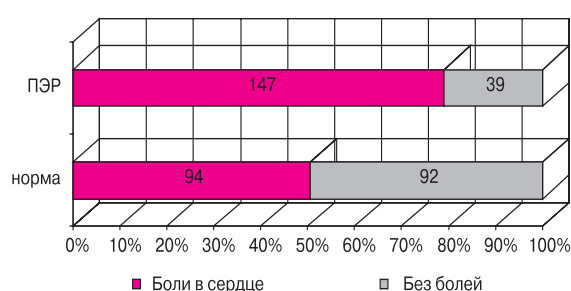
Примечание: $\chi^2=31,861$, $p<0,001$.

Рис. 1 Частота кардиалгий у женщин в климактерии.

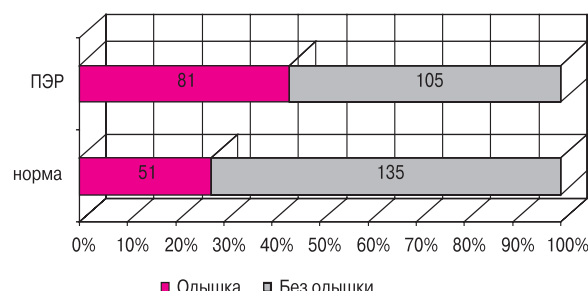
Примечание: $\chi^2=9,875$, $p=0,002$.

Рис. 2 Частота жалоб на одышку у женщин в климактерии.

Обсуждение

Пациенты с ПЭР, прежде всего с депрессией, составляют около трети всех обращающихся за медицинской помощью к участковому терапевту, гинекологу женской консультации, врачу общей практики [13,20]. Женщины в климактерии с большой частотой предъявляют жалобы на широкий спектр ПЭР [6,17]. Частота депрессий в этой группе составляет ~ 30% [18-20,23]. ММИ предложен для оценки самочувствия женщин в климактерии при первом обращении пациентки к врачу [1]. Этот

инструмент оценки самочувствия позволяет унифицировать распрос при наличии большого числа жалоб [17,19]. Ранее было показано, что степень выраженности ПЭР ≥ 15 баллов ММИ позволяет с чувствительностью 58% и специфичностью 87% диагностировать депрессивное расстройство [10].

Сегодня ассоциации симптомов депрессии с заболеваниями сердечно-сосудистой системы придается большое значение. При 8-летнем наблюдении за репрезентативной выборкой 657 мужчин в возрасте 25-64 лет относительный риск (ОР) разви-

тия ИМ у лиц с коморбидной депрессией был повышен в 2 раза, а у мужчин в возрасте 55-64 лет — в 5 раз [2]. Наличие депрессии ассоциируется с увеличением риска летального исхода у перенесших ИМ [22]. Депрессия существенно снижает качество жизни (КЖ) [17,20].

В настоящем исследовании у лиц с депрессией значимо выше оказалась не только распространенность АГ, которая, как правило, развивается раньше других ССЗ, но и частота ИБС, и сосудистых катастроф, возникновение которых более типично для женщин > 65 лет [5-7,11].

В группе страдающих депрессией отмечена большая частота жалоб на одышку, боли в области сердца, причем интенсивность всех болевых ощущений была значимо выше, чем у лиц без депрессии. Следовательно, при обилии жалоб врачу необ-

ходимо дифференцировать симптомы соматических заболеваний от соматоморфных проявлений депрессивного расстройства, поскольку адекватная коррекция существующих заболеваний может повлиять на продолжительность, КЖ, трудоспособность пациентки [11,20].

Выводы

У женщин с выраженными ПЭР в климактерии в большинстве случаев диагностируется депрессия.

Наличие депрессии увеличивает шансы развития основных ССЗ и их осложнений.

Пациентки с депрессией предъявляют большое количество жалоб на боли различных локализаций, что может существенно затруднить диагностику заболеваний, которые влияют на продолжительность жизни.

Литература

1. Вихляева Е.М. Климактерический синдром. Руководство по эндокринной гинекологии. Под ред. Е.М. Вихляевой. Москва «Мед информ аг-во» 1997; 603-50.
2. Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Восьмилетнее исследование влияния депрессии на риск инфаркта миокарда в популяции мужчин от 25 до 64 лет. Тер архив 2005; 77(9): 60-4.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. Москва «Практика» 1998; 459.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: российские рекомендации. Кардиоваск тер профил 2004; (приложение): 8-18.
5. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации, разработаны Комитетом экспертов ВНОК. Приложение ж Кардиоваск тер профил 2004; 28 с.
6. Здоровье женщин и менопауза. Пер. с англ. Москва «ГЭОТАР-МЕД» 2004; 528 с.
7. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Применение диклофенака и целебрекса у пациентов с артериальной гипертензией и болями в нижней части спины на фоне гипотензивной терапии аккупро или норваском (исследование ДОЦЕНТ). Серд недостат 2005; 6(5): 204-8.
8. МКБ-10. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. ВОЗ. Пер. с англ. Под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. Санкт-Петербург «АДИС» 1994.
9. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. Серд недостат 2003; 4(6): 276-97.
10. Попов А.А., Изможерова Н.В., Ретюнский К.Ю., Огурцова Т.А. Возможность диагностики депрессивных расстройств в перименопаузе врачами первого контакта с помощью модифицированного менопаузального индекса. Пробл репрод 2005; 11(1): 68-71.
11. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр), разработаны Комитетом экспертов ВНОК. Кардиоваск тер профил 2004; (приложение): 20.
12. Руководство по климактерию. В.П. Сметник, В.И. Кулаков (ред.). Москва «Мед информ аг-во» 2001; 685 с.
13. Смулевич А.Б. Депрессии в общемедицинской практике. Москва «Берег» 2000; 160 с.
14. Цветкова Е.С. Остеоартроз. Ревматические болезни: Рук-во для врачей. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. Москва «Медицина» 1997; 385-96.
15. Beck AT, Beamesderfer A. Assessment of depression: the depression inventory. Mod Probl Pharmacopsych 1974; 7: 151-69.
16. Friedwald WT, Levy RJ, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499-502.
17. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. Am J Epidemiol 2000; 152: 463-73.
18. Hunter MS. Depression and menopause. BMJ 1996; 313: 1217-8.
19. Hormone replacement therapy and quality of life. Ed. By P.R. Schneider. Parthenon Publishing group 2002; 144 p.
20. Maartens LW, Leusink GL, Knottner JA, Pop VJ. HRT in perimenopause: what do we treat? Maturitas 2000; 34(2): 113-8.
21. Pedro AO, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva LHS, et al. Climacteric syndrome: a population-based study in Brazil. Rev. Saude Publica 2003; 37(6): 735-42.
22. Rumsfeld JS, Jones PG, Whooley MA, et al. Depression predicts mortality and hospitalization in patients with myocardial infarction complicated by heart failure. Am Heart J 2005; 150(5): 961-7.
23. Ustun TB, Sartorius N. Mental illness in general health care: an international study. New York, N.Y., John Wiley & Sons 1995.
24. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983; 76: 361-70.

Поступила 03/04-2006

Принята к печати 04/07-2006

Случай летального исхода от осложнений прогрессирующего синдрома Пиквика

Я.Л. Габинский, А.Н. Харламов, М.С. Фрейдлина, В.М. Хамитова, Н.А. Леонтьева

ГУЗ Свердловской области Клинико-диагностический центр «Кардиология». Екатеринбург, Россия

Fatal case of progressing Pickwick syndrome

Ya.L. Gabinsky, A.N. Kharlamov, M.S. Freydlina, V.M. Khamitova, N.A. Leontyeva

Clinical and Diagnostic Center «Cardiology». Yekaterinburg, Russia

Рассмотрен клинический случай с типичными проявлениями синдрома Пиквика. У больной имела место выраженная клиническая картина указанного синдрома в виде морбидного ожирения, выраженного прогрессирующего декомпенсированного легочного сердца и обструктивного апноэ/гипноэ сна. В качестве причин смерти рассматриваются длительное апноэ и осложнения серотонинового синдрома на фоне неудачной комбинации и передозировки серотонинергических (сIBUTРАМИН) средств, ингибиторов моноаминоксидазы и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Ключевые слова: синдром Пиквика, хроническое легочное сердце, серотониновый синдром.

The clinical case of typical Pickwick syndrome is presented. The patient had morbid obesity, severe progressing cor pulmonale decompensation, an obstructive sleep apnoea / hypnoea. Death causes were long-lasting apnoea and serotonin syndrome complications (dangerous combination and overdose of serotonergic agents (sibutramine), MAO inhibitors, and selective serotonin reuptake inhibitors).

Key words: Pickwick syndrome, chronic cor pulmonale, serotonin syndrome.

Ожирение (ОЖ) — широко распространенное заболевание (до 25% населения России), протекающее с глубокими, трудно обратимыми нарушениями обмена веществ и патологическими изменениями в системах и органах, одним из проявлений которых является увеличение массы тела (МТ) $\geq 15\%$ от теоретической (идеальной) [1,3,4,7,13].

Актуальность проблемы определяется не столько распространенностью ОЖ, сколько сопряженными с ним психологическими последствиями: дискриминация при трудоустройстве, низкая самооценка, тревога, депрессия, сексуальные нарушения; риск развития целого ряда заболеваний, склонных к неблагоприятному течению со снижением качества жизни, частое возникновение осложнений: инфаркт миокарда, мозговые инсульты, сахарный диабет (СД); увеличение смертности [3,13].

ОЖ может быть первичным — конституционально-экзогенное, нейро-эндокринное, и вторичным — церебральное, эндокринное, в т.ч. как проявление гипоталамо-гипофизарной патологии при болезни Кушинга [1,3,4,13].

Одним из сопутствующих заболеваний прогрессирующего морбидного ОЖ может стать синдром Пиквика (СП). Это патологическое состояние характеризуется прогрессирующей хронической дыхательной недостаточностью (ХДН) при отсутствии первичной патологии легких и постепенным развитием легочного сердца (ЛС) в сочетании с одышкой, ОЖ, сонливостью, цианозом, судорожным подергиванием конечностей, полицитемией и признаками сердечной недостаточности (СН). Название СП связано с описанием его признаков у одного из персонажей романа Ч. Диккенса «Записки Пиквикского клуба» [2,9,12,15,18,19].

Наиболее распространенным и успешным методом лечения ОЖ сегодня является медикаментозная терапия препаратами: снижающими потребление пищи (серотонин- и катехоламинергические — сIBUTРАМИН; биологические активные добавки (БАДы), содержащие сIBUTРАМИН с 01.07.2006 внесены в список сильнодействующих и ядовитых веществ); увеличивающими расход энергии (центрального действия — сIBUTРАМИН; термогенные симпатомимети-

метики, в т.ч. аналоги ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО) — эфедрин/кофеин); ингибиторами липаз желудочно-кишечного тракта (орлистат) и др. [3,4,6,13].

Крайне тяжелым и наиболее частым осложнением приема серотонинергических средств (при передозировке), особенно в сочетании с ИМАО и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) является развитие серотонинового синдрома (СС) [5]. Это токсическое состояние, угрожающее жизни, проявляющееся миоклонией, диареей, спутанностью сознания, гипоманиакальным состоянием (гипомания), ажитацией, гиперрефлексией, нарушением координации, лихорадкой, диафорезом (гипергидрозом), тремором, изменением артериального давления (АД), тошнотой и рвотой. СС чаще всего обратим. Он быстро купируется после отмены серотонинергических препаратов. Однако возможен летальный исход: например, миоклонус, затрагивающий грудные мышцы, может привести к асфиксии или гипоксии с развитием отека мозга. При этом смерть чаще всего наступает от острых сердечно-сосудистых нарушений. Среди осложнений можно также выделить: повышенную концентрацию креатинина, диссеминирующую внутрисосудистую коагулопатию, миоглобинурию, почечную, печеночную и мультиорганную недостаточность, рабдомиолиз [10,16,17].

Уже более 200 лет внимание исследователей привлекает проблема диагностики и лечения хронического ЛС (ХЛС). Являясь одним из тяжелых осложнений СП, ХЛС определяет клинику, течение и прогноз заболевания, приводит к ранней инвалидизации больных и служит частой причиной летальных исходов [10,18]. Эффективность лечения ХЛС во многом зависит от своевременной постановки диагноза. Однако диагностика ХЛС на ранних этапах, когда оно сохраняет потенциальную обратимость, является весьма трудной проблемой. Между тем, лечение сформировавшегося ХЛС представляет собой сложную, порой малоперспективную задачу. Присоединение СН приводит к рефрактерности заболевания к терапии и значительно ухудшает его прогноз. Все вышесказанное позволяет считать проблему СП и его осложнений актуальной как в медицинском, так и социальном аспектах.

Описание клинического случая

Больная Х., 47 лет, поступила 10.10.05 в экстренном порядке в КДЦ «Кардиология» по направлению консультативно-диагностического отделения с жалобами на выраженные отеки, постоянный сухой кашель, одышку инспираторного характера и давящие боли за грудиной без иррадиации, возникающие при значительной физической нагрузке (ФН), без эффекта от приема нитроглицерина.

Анамнез заболевания: многолетняя артериальная гипертония (АГ) с максимальными подъемами АД до 180/100 мм рт.ст. (сопровождается сонливостью). Считает себя больной с 40 лет (с 1999г), когда беспричинно начала

нарастать масса тела (70 кг); до 10 кг в год, и появилась одышка. Ухудшение состояния отмечает с января 2005г после перенесенного гриппоподобного ОРЗ (форма средней тяжести — острейшее начало, высокая лихорадка 7-8 дней, общая слабость, головные боли, головокружение, выраженный сухой кашель, сонливость, полубморочные состояния, сердцебиения, изменения сознания); лечилась амбулаторно. Стала прогрессировать одышка, сохранялся сухой кашель. С мая 2005г отмечает появление отеков нижних конечностей и пастозности по типу анасарки. В июле 2005г находилась на стационарном лечении в ГКБ№24 г. Екатеринбурга с диагнозом: Постмиокардитический синдром. Первичная легочная гипертензия. Лечение без положительного эффекта (сохранялась одышка в покое, кашель, отеки нижних конечностей до бедра, асцит). Консультирована пульмонологом — данных за бронхиальную астму и хроническую обструктивную болезнь легких нет. Обследована эндокринологом, в т.ч. исследован циркадный ритм кортизола, гормоны щитовидной железы — без патологии. С июля постоянно принимала амлодипин 5 мг, альдактон 25 мг, эналаприл 5 мг. В связи с сохраняющейся недостаточностью кровообращения (НК) IV функционального класса (ФК) направлена в КДЦ «Кардиология».

Анамнез жизни — без профессиональной вредности (водитель трамвая), вредных привычек и наследственной предрасположенности. Калорийность питания соответствует физическим потребностям. Гиподинамия. Операции отрицает, аллергоанамнез без особенностей. Индекс МТ (ИМТ) — 42,1 кг/м². Акушерско-гинекологический анамнез: беременностей не было; причина неизвестна. Менопауза — с зимы 2005г (47 лет).

Физикальное обследование при поступлении: общее состояние тяжелое, сознание заторможено, жалобы на одышку в покое, усиливающуюся при разговоре, в горизонтальном положении. Полноценный осмотр затруднен из-за выраженных жировых кожных складок и значительного ограничения физической активности. Отеки нижних конечностей до бедра. При аускультации легких на фоне жесткого диффузно ослабленного дыхания единичные влажные и сухие хрипы. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 24 в мин. Гемодинамика стабильная, АД — 120/70 мм рт.ст. Тоны ритмичные, приглушены. Синусовая тахикардия с ЧСС 110 уд/мин. Живот увеличен в объеме за счет асцита. С-м поколачивания (-). Физиологические отправления в норме.

Результаты объективного обследования 11.10.05: эритроцитоз (5,6), гипохромная анемия (Hb — 115, цветовой показатель — 0,62), лейкоцитоз (9,5) без смещения лейкоцитарной ядерной формулы, тромбоцитоз (381); электролиты, сахар натощак (5,3), аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза (АСТ, АЛТ), общий билирубин (14), общий белок (72) в норме. Липидный спектр 11.10.05: общий холестерин (ОХС) — 3,7, ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) — 2,56, ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) — 0,7 (ниже нормы), триглицериды (ТГ) — 0,95. Железо сыворотки 12.10.05: железо сыворотки — 11,9, общая железосвязывающая способность — 66,3, несвязанное железо — 54,4 (выше нормы), коэффициент насыщения — 17 (ниже нормы). Кислотно-щелочное состояние (КЩС) 11.10.05; 27.10.05: гиперкапния (рСО₂ — 46), гипоксемия (рО₂ — 59), pH ист — 7,4. Коагулограмма 12.10.05: умеренная гиперагрегация тромбоцитов на индукторы, высокий уровень гиперкоа-

гуляции и гиперфибриногенемии, фибринолиз заторможен, плазминоген в норме. Общий анализ мочи 11.10.05 — в норме.

Рентгенологическое обследование грудной клетки 07.10.05: легкие — без патологических теней, высокое стояние правого купола диафрагмы, легочное сердце — значительное выбухание *conus pulmonalis* правого желудочка (ПЖ), расширенное в поперечнике в обе стороны. Аорта — возрастная норма. ЭКГ 10.10.05: синусовый ритм, синусовая тахикардия, 108 в мин., полная блокада правой ножки и задней ветви левой ножки пучка Гиса. Эхокардиография (ЭхоКГ) 18.10.05: повышение эхогенности корня аорты и створок аортального клапана, увеличение правых камер сердца, признаки легочной гипертензии (ЛГ), митральная регургитация I ст. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ). Фракция выброса (ФВ) — 62%, расчетное давление в легочной артерии (ЛА) — 59,1 мм рт.ст. Шестиминутная проба 19.10.05: дистанция составила 360 м, что соответствует II ФК НК.

Поставлен следующий окончательный клинический диагноз 12.10.05: Основное: Первичная ЛГ. Сопутствующие: Гипертоническая болезнь (ГБ) с преимущественным поражением сердца III ст с СН. ВОЗ. Хр.железодефицитная анемия. Дисциркуляторная энцефалопатия II ст. Осложнения: НК IV ФК (NYHA), асцит, анасарка, с исходом в НК II ФК (NYHA).

Диагноз первичной ЛГ поставлен путем исключения, в т.ч. в связи с отсутствием легочной патологии, тромбоэмболии ЛА.

Проведено лечение: амлодипин 5 мг, альдактон 25 мг, фуросемид до 80 мг в/в + 40 мг per os, эналаприл 5 мг, гепарин 5000 ЕД, аспирин 125 мг, кислородотерапия, изотонический р-р NaCl 200,0 + KCl 5,0 + MgSO₄ 5,0, эссенциале, комплекс сульфата железа с аскорбиновой кислотой, парацетам 5,0 в/в, тофизопам, новопассит, толперизон.

За время госпитализации общее состояние стабилизировалось: повысилась толерантность к физической нагрузке (ТФН), исчезла одышка в покое и хрипы в легких, снизилась ЧСС до нормальных величин, значительно уменьшился отечный синдром. Больная выписана 25.10.05, направлена на медико-социальную экспертизу. После выписки постоянно принимала: амлодипин 10 мг/сут. утром, фуросемид 40 мг/сут. утром, альдактон 25 мг/сут. утром, эналаприл 5 мг 2 раза в сутки, аспирин 100 мг/сут. вечером, комплекс сульфата железа с аскорбиновой кислотой 1 таб./сут. С декабря 2005г инвалид II группы. В апреле и августе 2006г повторно госпитализирована в ГКБ№24 г. Екатеринбурга с диагнозом: Вторичная хроническая легочная гипертензия. Релаксация правого купола диафрагмы. Синдром Пиквика. Хроническое легочное сердце. Асцит.

Было проведено обследование в полном объеме, включая гормональный профиль, компьютерная томография (КТ) грудной клетки и полости таза — без патологии. После выписки общее состояние больной стабильное, удовлетворительное. С сентября 2006г состояние ухудшилось — постепенно появились непрерывный сухой кашель, одышка усилилась, увеличились выраженные отеки лица, нижних и верхних конечностей, асцит, анасарка. Больная самостоятельно обратилась в КДЦ «Кардиология» и была 19.09.06 повторно неотложно госпитализирована.

Поступила в крайне-тяжелом состоянии с клиникой тотальной правожелудочковой недостаточности: выра-

женные отеки лица, верхних и нижних конечностей, асцит, анасарка, акроцианоз, цианоз лица, одышка в покое, усиливающаяся при малейших движениях. Подчелюстные лимфоузлы увеличены. Дыхание жесткое, хрипов нет. ЧДД — 20 в минуту. Гемодинамика стабильная, АД 110/60 мм рт.ст., ЧСС — 86 уд/мин.

Объективно 20.09.06: эритроцитоз (6,2), Hb — 126, цветовой показатель — 0,59, лейкоцитоз (12,0) со смещением лейкоцитарной ядерной формулы вправо, тромбоциты — 271; гиперкалиемия — 5,9, сахар натощак — 6,3, АСТ — 129, АЛТ — 127, общий билирубин — 87, общий белок — 71, креатинин — 153, мочевины — 22,4. Заключение: эритроцитоз, лейкоцитоз воспалительной природы, гиперкалиемия, признаки печеночной недостаточности и обтурации, умеренная гипергликемия, нарушение КЩС. Липидный спектр 20.09.06: ОХС — 3,2, ХС ЛНП — 2,42, ХС ЛВП — 0,4 (ниже нормы), ТГ — 0,83. КЩС 20.09.06: гиперкапния (рСО₂ — 61), гипоксемия (рО₂ — 51), рН ист — 7,33 (ацидоз). Коагулограмма 20.09.06: Агрегационная активность эритроцитов и тромбоцитов в норме. Умеренная гиперкоагуляция. Фибринолиз в норме. Общий анализ мочи 20.09.06 — бурая, мутная, 1020, протеинурия (0,85), плоский эпителий (10-15). Онкомаркеры 25.09.06, утро/вечер: СА 125 — 5,37/482 (выше нормы вечером), СА 153 — 12,1/60,4 (выше нормы вечером), СА 199 — 17,1, СЕА — 5,59. Заключение: признаки прогрессирующей полиорганной недостаточности.

ЭКГ 19.09.06: ритм синусовый, 90 уд/мин. Блокада правой ножки пучка Гиса. Рентгенологическое исследование грудной клетки 20.09.06: свежих очаговых и инфильтративных изменений нет. Высокая ЛГ. Высокое стояние правого купола диафрагмы. ЛС. Аорта уплотнена. ЭхоКГ 20.09.06: дилатация правых камер сердца. Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки. Признаки ЛГ 3 ст., ФВ — 67%, расчетное давление в ЛА — 86 мм рт.ст. Парацентез 27.09.06: при проколе брюшной стенки тактильно определяется «плотная» упругость. Жидкость отсутствует. Клинически нельзя исключить генерализованный онкопроцесс брюшной полости (мезотелиома). УЗИ брюшной полости 27.09.06: исследование малоинформативно, осмотрена в положении сидя. Обращает внимание плотная, отечная брюшная стенка. УЗИ — окна через переднюю брюшную стенку нет (солидная плотная ткань над лоном — образование брыжейки?). Лоцируется умеренное количество свободной жидкости в брюшной полости — латерально от мочевого пузыря.

Лечение в стационаре: аспирин, фуросемид, гидрортиазид, диакарб, амлодипин.

Поставлен следующий окончательный клинический диагноз: Основной: Первичная ЛГ; злокачественная опухоль из невыясненного первичного очага с канцероматозом брюшной полости. Сопутствующий: ГБ с преимущественным поражением сердца III ст. с СН. ВОЗ. Синдром Пиквика. Ожирение 2 ст. Релаксация правого купола диафрагмы. Хр. необструктивный бронхит. Осложнения: НК IV ФК (NYHA). Блокада правой ножки пучка Гиса.

В течение госпитализации указанные выше симптомы прогрессировали. Баланс жидкости 22.09.06: выпито 1000 мл, выделено — 2200 мл. Нарастание признаков полиорганной недостаточности — ухудшение клиники, повышение креатинина, онкомаркеров с 26.09.06. С целью диагностики и лечения возможной мезотелиомы принято решение о переводе больной 28.09.06 в ГУЗ СО Свердловский областной медицинский научно-практический

центр «Онкология». В 11:00 28.09.06 во время транспортировки по стационару остановка дыхания и кровообращения. Реанимационные мероприятия были без эффекта. Зафиксирована биологическая смерть. Труп больной направлен на патологоанатомическое исследование.

Патологоанатомический диагноз 06.10.06: Основной: Общее ОЖ крайней степени (синдром Пиквика): МТ > 110 кг при росте 158 см, массивное отложение жира на всем туловище, толщина жировой клетчатки на грудной клетке 5 см, на передней стенке живота 10 см, конечностях, лице, массивный жировой фартук, высокое стояние купола диафрагмы слева на уровне 4-го ребра; диффузно-очаговая гиперплазия базофильных клеток передней доли гипофиза, диффузная и мелкоочаговая гиперплазия клубочкового слоя надпочечников. Осложнения: Хроническое ЛС: гипертрофия миокарда ПЖ, дилатация правых камер сердца, мускатный застой печени. Высокое стояние купола диафрагмы. Сопутствующие: АГ, умеренная гипертрофия миокарда ЛЖ. Спайки брюшной полости, спайка между капсулой печени и диафрагмой. Узловой аденомиоз матки. Непосредственная причина смерти: отек головного мозга.

Дополнения к диагнозу: сердце массой 570 г, увеличено вправо с выраженной субэпикардиальной клетчаткой, толщина ЛЖ — 0,8-0,9 см, ЛЖ — 1,5 см; миокард с типичной картиной вторичного хронического ЛС; гидроперикард — 120 мл; данных за первичную ЛГ и другие хронические легочные заболевания не выявлено; атеросклероза нет; экстрагенитальных очагов эндометриоза во внутренних органах не обнаружено; подкожная жировая ткань без признаков отека; объем свободной жидкости в серозных полостях в пределах нормы; в передней доле гипофиза гиперплазия базофильных клеток (~ 30-40% ткани; при норме — до 4-5%), диффузно-очаговая гиперплазия коры обоих надпочечников; единственный склерозированный правый яичник (левый был удален). Остальные органы и ткани — с признаками хронического венозного полнокровия.

Постмортальный анамнез (опрос близких родственников). Ожирением пациентка страдала > 15 лет (средние цифры — ~ 90-100 кг при росте 158 см). Летом 2004г больная кодировалась от ожирения (нейролингвистическое программирование по С. Смелову). В течение 1-1,5 месяцев после этого пациентка потеряла 35 кг (со 105 до 70 кг). Примерно через 2 месяца после снижения веса она вновь начала его набирать. В середине 2005г она весила ~ 100 кг (набрала до 30 кг). Известно, что в течение 2004 и 2005гг пациентка использовала сибутрамин в дозе до 20 мг/сут. А с конца 2005г самостоятельно увеличила дозу до 60-80 мг/сут. Ее вес на момент смерти составлял ~ 100 кг (уменьшился на 10-20 кг). Кроме того, не регулярно использовала фитнес-добавки к пище с аналогами ИМАО в неизвестной дозировке. Факт использования данных препаратов во время ее госпитализаций установить не представляется возможным. В анамнезе хотелось бы обратить внимание на гинекологическую операцию — удаление левого яичника и маточной трубы, возможно, по причине эндометриоза яичников. Важным моментом являются семейные проблемы больной — развод в 2004г, далее — гражданский брак. В эти сроки больная получала лечение сначала флуоксамином (СИОЗС) 100 мг/сут. с переходом на флуоксетин 60 мг/сут. (СИОЗС) по поводу тревожно-депрессивных расстройств. Продолжительность терапии неизвестна. В

первой половине 2005г обследовалась у эндокринолога. Поставлен диагноз: ОЖ первичное, морбидное (процент содержания жира в организме — 37,6%; аппарат OMRON body fat monitor BF306), третьей степени (ИМТ=42,1 кг/м²), преимущественно с абдоминальным распределением жира, прогрессирующее течение. Синдром Пиквика. НТГ. МС, неполный вариант. Умеренная АГ.

Обсуждение

ОЖ III ст. и СП у этой больной являются основными заболеваниями, приведшими к стойкой утрате трудоспособности и ограничению физической активности. Учитывая 15-летний анамнез ОЖ и отсутствие явной эндокринной патологии, в первую очередь, изменений уровня кортизола, имеющееся ОЖ следует считать первичным конституционально-экзогенным. Следует обратить внимание также на патоморфологические данные, указывающие на прижизненное наличие болезни Кушинга: очаги базофильной гиперплазии передней доли гипофиза и гиперплазия коры надпочечников. Однако, исходя из отсутствия типичных клинических проявлений синдрома Кушинга [1], в первую очередь известных особенностей ожирения, можно думать, что морфологически данное заболевание развилось в течение последних 2 лет жизни больной и не определяло основной клинической картины, но при этом могло сыграть роль определенного нейро-эндокринного фактора риска (ФР) в плане прогрессирования морбидного ОЖ и летальности.

Основные изменения в организме больной, несомненно, связаны с прогрессирующим СП. Известно [2,8,9], возникновение СП предположительно связывают с заболеваниями и травмами центральной нервной системы (ЦНС). Возможной причиной являются психическая травма, инфекционные болезни, патология родов. Однако в конкретном случае установить четкую связь между СП и перенесенными заболеваниями затруднительно. По литературным данным [11,12,18], патогенез СП изучен недостаточно. Предполагают, что ведущим является нарушение функций ЦНС, в частности гипоталамуса, которое проявляется повышением аппетита, ОЖ, расстройством сна, а также снижением чувствительности дыхательного центра к изменениям концентрации CO₂ в крови [11]. Последнее проявляется расстройствами ритма дыхания и снижением объема вентиляции легких, которое усугубляется высоким стоянием и ограничением экскурсии диафрагмы из-за повышения внутрибрюшного давления в связи с ОЖ. ДН развивается по рестриктивному типу. Гиповентиляция легких приводит к гипоксии с вторичным эритроцитозом и к гипертензии малого круга кровообращения с развитием ЛС, а также к гиперкапнии с нарушением кислотно-щелочного равновесия [2, 9, 11, 12, 14, 15, 18, 19]. В литературе можно найти следующее описание нарушения функции внешнего дыхания: ограничение

экскурсии диафрагмы вследствие отложения жира в мезентериально-оментальной, околопочечной областях и повышения внутрибрюшного давления, сдавление вен заднего средостения с развитием венозного застоя в плевре, повышение внутриплеврального давления и сужение воздухоносных путей легких, увеличение шунтового кровотока в легких, снижение диффузионной проницаемости мембран легких [4]. Указанные выше изменения полностью соответствуют патологическим нарушениям, обнаруженным у больной.

Пациентка Х. имела также и типичную клиническую картину СП. По данным разных авторов [8,18], больные жалуются на одышку, усиливающуюся при ФН, нередко на головную боль по утрам, плохой сон ночью, сонливость днем, утомляемость, снижение либидо. Иногда сонливость настолько выражена, что больные засыпают сразу же, как только оказываются в спокойной обстановке. Сон может наступить во время приема пищи, осмотра больного врачом. При этом, как правило, нарушается ритм дыхания, чаще по типу дыхания Чейна-Стокса с периодами апноэ. При обследовании больного выявляются ОЖ с отложением жира преимущественно на лице, грудной клетке, но особенно на животе (часто в виде фартука), одышка, цианоз слизистых оболочек и кожи; при декомпенсации ЛС возможны отеки. Одышка и цианоз усиливаются при ФН и в положении больного на спине. Перкуторно и рентгенологически определяются приподнятость нижних границ легких на 2-3 ребра выше нормы, снижение дыхательной экскурсии диафрагмы. При аускультации легких нередко выслушиваются однородные по калибру трескучие хрипы в проекции нижних долей; в случае присоединения хронической пневмонии или хронического бронхита соответственно изменяется аускультативная картина. При декомпенсации сердца перкуторно и рентгенологически обнаруживается дилатация его правых отделов; до этого по данным ЭКГ определяется их гипертрофия. Возможно повышение АД [2,18,19].

Диагноз у больной установлен по типичным клиническим признакам и результатам обследования. При СП спирографически выявляют уменьшение жизненной и общей емкости легких, снижение минутного объема дыхания. В крови — гипоксемия, иногда гиперкапния, а также эритроцитоз, повышение концентрации Hb и уменьшение СОЭ — признаки полицитемии как компенсаторной реакции организма на длительную гипоксию [15,18,19].

Следует отметить, что, несмотря на клиническую картину СП у больной, лечение было направлено исключительно на ЛГ. По данным литературы [8,11,14,18,19], лечение больных СП целесообразно начинать в стационаре и продолжать в амбулаторных условиях. В случае нарастания ДН с гиперкапнией госпитализация обязательна. Проводится ле-

чение с учетом предполагаемой этиологии, но ведущее место занимает симптоматическая терапия, направленная, прежде всего, на снижение МТ. Начинается диета из расчета 600-800 ккал в первые 7-10 дней, затем по 1200 ккал в день. Ингаляции O_2 , которые у больных с гиперкапнией могут угнетать дыхание, применяют в сочетании с дыхательными analeptиками и с обязательным контролем динамики CO_2 в плазме. Широкое применение, показав высокую эффективность [14], нашла назальная интермиттирующая вентиляция с положительным давлением. Назначают лечебную физкультуру (ЛФК) с целью стимулирования диафрагмального дыхания. При декомпенсации ЛС назначают нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, простагландин E_1 , оксид азота, простагландин (Илопрост), диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапию, вазодилататоры (антагонисты кальция дигидропиридинового ряда), коррекцию гемореологических нарушений. Для улучшения ночного сна больному рекомендуют возвышенное положение туловища в постели, прием на ночь кордиамина (1 чайная ложка per os). Применение снотворных средств, угнетающих дыхательный центр, противопоказано. Прогноз во многом зависит от результатов лечения ОЖ. При ликвидации ОЖ, что удается очень редко, проявления СП регрессируют. Трудоспособность и общее состояние больных определяются главным образом степенью ХДН и темпами развития ЛС. Возникновение СН лишает больных трудоспособности и ухудшает витальный прогноз [18,19]. При анализе реально проведенной терапии, в сравнении с указанными выше рекомендациями, следует сделать вывод о неправильной тактике лечения СП у пациентки Х. Обращает на себя внимание тот факт, что лечение ОЖ вообще не проводилось в стационаре и на амбулаторном этапе. Больная самостоятельно принимала БАДы и лекарственные средства без консультации с врачом.

Важным моментом, обусловившим тяжесть состояния больной, является декомпенсированное ЛС, лечение по поводу которого, следует отметить, было проведено в неадекватном объеме. Основным критерием является наличие у пациентки симптомов правожелудочковой недостаточности — в клинике выявлены такие симптомы как цианоз и акроцианоз, увеличение печени, отеки ног, асцит, пульсация печени, систолический шум у основания грудины, увеличение венозного давления. В пользу диагноза указывают данные ЭхоКГ, ЭКГ и рентгенографии грудной клетки. Диагноз ХЛС с диастолической дисфункцией ЛЖ (легочно-сердечной недостаточности) подтверждают патоморфологические данные: миогенная дилатация ПЖ с гипертрофией, мускатная печень, умеренная гипертрофия ЛЖ. Однако обращает на себя внимание минималь-

ность типичных для ХЛС атрофически-склеротических процессов в миокарде ПЖ, отсутствие фиброэластоэза эндокарда и выраженных дистрофических изменений миокарда обоих желудочков, что исключает возможность «кахексии» миокарда, как причины смерти. Отсутствие изменений сосудов в легких (гипертрофически-гиперпластические процессы перестройки), процессов склерозирования и атрофии, а также макроскопическое отсутствие признаков отека подкожно-жировой клетчатки и нормальное содержание свободной жидкости в серозных полостях (реальное наличие прижизненных отеков и асцита вызывает сомнение) говорят в пользу относительной компенсированности ХЛС. Развитие острой ДН, в т.ч. респираторного дистресс-синдрома взрослых, как причины смерти, исключены по причине отсутствия патоморфологических признаков.

Отдельного рассмотрения в клинических рамках СП требует вопрос диагностики синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГ). Из критериев Американской академии медицины сна у нашей больной имелись выраженная дневная сонливость, затрудненное дыхание во время сна, периодически повторяющиеся эпизоды возбуждения, «неосвежающий» сон, хроническая усталость и снижение концентрации внимания. Иными словами наличие указанного СОАГ не вызывает сомнений. Полисомнография и кардиореспираторный мониторинг у пациентки не проводились. Учитывая клинику нельзя исключить роль продолжительного апноэ в танатогенезе (гипоксия/отек головного мозга).

Из постмортального анамнеза известно, что больная пыталась лечить ОЖ, используя серотонинергические средства и ИМАО в высокой дозировке после относительно неудачной попытки кодирования. К сожалению, не ясно, кто назначил эти препараты, и был ли врачебный контроль за их приемом. Неблагоприятным фактором также следует считать скрытность больной и тревожно-депрессивные расстройства, по поводу которых больная, неизвестно как долго и в какой дозировке, принимала препараты из группы СИОЗС. Однако в клинической картине можно отличить проявления СС, как следствие передозировки и неудачной комбинации лекарственных средств, приводящих к накоплению серотонина в синаптических щелях в головном мозге. Начальными проявлениями СС мож-

но считать неусидчивость, спутанность сознания, миоклонус, гиперрефлексию, профузное потоотделение, дрожь тела, тремор, гипоманию, диарею/неустойчивый стул и нарушения координации [5,10,16,17]. Значительная часть этих симптомов имела место у больной еще при первой госпитализации в КДЦ «Кардиология». Невролог с целью коррекции миоклональных изменений назначила мидокалм, при этом СС был распознан. При повторной госпитализации появились симптомы более тяжелых изменений в ЦНС. Обычно, по данным некоторых авторов [10,16,17], эта стадия сопровождается скачкой идей, ускоренной смазанной речью, нарушением сна, гиперактивностью, а иногда спутанностью сознания и симптомами дезориентировки. Заключительная стадия СС очень напоминает картину злокачественного нейролептического синдрома: резко повышается температура тела, появляются профузный пот, маскообразное лицо, его сальность. Смерть наступает от острых сердечно-сосудистых нарушений. Отдельное внимание хочется уделить указаниям FDA (U.S.Food and Drug Administration) на другие побочные эффекты симпатомиметиков (фенфлурамин, дексфенфлурамин), в частности на их способность вызывать ЛГ (серотонин — мощный вазоконстриктор, в т.ч. для сосудов легких) и изменения в клапанах сердца. При этом данный эффект для сибутрамина не подтвержден.

В лечении ожирения необходимо также помнить, что начальной задачей лечения является потеря 5-10% МТ и поддержание достигнутого веса, а не достижение идеальной МТ. Если в течение 6 месяцев не удастся добиться снижения веса на 5-10% при помощи диеты, ФН, изменения образа жизни, то целесообразно назначение медикаментозной терапии, особенно пациентам, имеющим такие ФР, как гиперлипидемия, АГ, СД. Хотя медикаментозная терапия приводит к потере только 5-15% МТ у большинства пациентов, даже такое снижение значительно улучшает состояние здоровья.

Танатогенез больной имеет сложную природу, при этом думать в первую очередь следует о продолжительном апноэ как осложнении СП, либо о миоклонусе мышц грудной клетки как осложнении СС с гипоксией и отеком мозга, на фоне имеющихся ХДН/декомпенсированного вторичного ЛС (длительной гипоксемии) и нейроэндокринных изменений.

Литература

1. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю. Эндокринология: Учебник для медицинских ВУЗов. Санкт-Петербург «СпецЛит» 2004; 398 с.
2. Вейн А.М., Латаш А.П., Яхно И.И. Пиквикский синдром. Клин мед 1972; 1: 55-7.
3. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение: влияние на развитие метаболического синдрома, профилактика и лечение. Москва «Медпрактика-М» 2002; 128 с.
4. Дмитриев А.Н., Андреев А.Н. Ожирение и метаболический синдром. Екатеринбург: Изд-во Уральской гос мед академии 2001; 160 с.
5. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Сердитов О.В. Серотониновый синдром при лечении депрессии. Междунар ж мед практ 2005; 3: 12-7.
6. Хорошева Г.А., Мельниченко Г.А. Возможности медикаментозной терапии ожирения вчера и сегодня. РМЖ 2002; 11: 1-5.
7. Atwood CW. Sleep-related hypoventilation: the evolving role of leptin. Chest 2005; 128: 1079-81.
8. Auchincloss JH, Cook E, Renzetti AD. Clinical and physiological aspects of a case of obesity, polychytemia and alveolar hypoventilation. J Clin Invest 1955; 3: 1537-45.
9. Bandyopadhyay T. Obesity-hypoventilation syndrome: the name-game continues. Chest 2004; 125: 352.
10. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. NEJM 2005; 352: 1112-20.
11. Cuvelier A, Muir J-F. Acute and chronic respiratory failure in patients with obesity-hypoventilation syndrome: a new challenge for noninvasive ventilation. Chest 2005; 128: 483-5.
12. Martynova GI, Altunin AI, Khandryga BV, et al. Pickwick syndrome — problems for a surgeon and an anesthesiologist —resuscitator. Anesteziol Reanimatol 2003; 2: 60-1.
13. National guidelines ofn the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. National institutes of health. National heart, lung, and blood institute. US 2005; 17 p.
14. Perez de Llano LA, Golpe R, Piquer MO, et al. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. Chest 2005; 128: 587-94.
15. Rabec CA. Obesity hypoventilation syndrome: what's in a name? Chest 2002; 122: 1498-9.
16. Schlienger RG, Shear NH. Serotonin syndrome. Br J Psych 1996; 169: 15-20.
17. Serotonin syndrome. Utox update. Utah poison control center for health professionals 2002; 4: 1-4.
18. Teichtahl H. The obesity-hypoventilation syndrome revisited. Chest 2001; 120: 336-9.
19. The pickwickian syndrome-Medical Staff Conference, University of California, San Francisco. West J Med 1977; 127: 24-31.

Поступила 20/11- 2006
Принята к печати 04/12-2006

Медикаментозная терапия у больных приобретенным аортальным стенозом

Р.А. Абдуева, В.В. Самойленко, В.И. Маколкин

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

Pharmaceutical therapy in patients with acquired aortic stenosis

R.A. Abueva, V.V. Samoylenko, V.I. Makolkin

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

Протезирование аортального клапана в настоящее время остается единственным эффективным методом лечения выраженного аортального стеноза (АС), протекающего с тяжелой симптоматикой. Решение о терапевтическом ведении больного принимается в случае либо абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению (тяжелые сопутствующие заболевания), либо при отказе больного от оперативного лечения по материальным соображениям или из-за суеверия и психологических особенностей. Возможности медикаментозного лечения в настоящее время ограничены; оно мало влияет как на функциональный класс сердечной недостаточности, так и на летальность. В статье рассмотрены основные группы препаратов, используемых у больных АС.

Ключевые слова: стеноз устья аорты, лечение, медикаментозная терапия.

At present, aortic valve prosthetic surgery remains the only effective therapeutic method in severe aortic stenosis (AS) with aggravated clinical course. Pharmaceutical therapy is used in case of absolute contraindications for the surgery (severe comorbidity), or patient's refusal (financial reasons, superstitions, psychological traits, etc.). Pharmaceutical therapy potential is rather modest at the moment, in regard to heart failure functional class or lethality. The authors describe the principal drug groups used in AS patients.

Key words: Aortic stenosis, treatment, pharmaceutical therapy.

Стеноз устья аорты (АС) — тяжелое сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ). С увеличением продолжительности жизни населения частота распространения этого порока в популяции увеличивается. Известно, что медиана выживаемости при тяжелом АС с клиническими проявлениями составляет < 5 лет [1]. Распространенность АС — 3%-7% [2]. С возрастом частота диагностики данного порока возрастает. Среди более чем 500 пожилых людей, вошедших в Helsinki Ageing Study, умеренная кальцинация аортального клапана (АК) определялась в 40% случаев, выраженная — в 13%. 5% обследованных в возрасте ≥ 75 лет имели умеренный или выраженный АС; критический АС был обнаружен у 2,9% больных в возрастной группе 75-86 лет [3].

В отечественной литературе традиционно рассматривали три основные причины приобретенного АС: ревматизм, инфекционный эндокардит и атеросклероз [4-8]. За рубежом придерживаются иной точки зрения. Среди основных причин АС у взрослых рассматривают: кальцификацию и дистрофические

изменения нормального АК; кальцификацию и фиброз врожденного двустворчатого АК; ревматическое поражение АК [9]. Третьим фактором называют изолированный кальциноз АК [10]. Приводят три основных причины АС в том же порядке: врожденные изменения, ревматический эндокардит створок АК и идиопатический кальцифицированный АС [11].

В норме у взрослого человека площадь отверстия АК составляет ~ 3,0-4,0 см² [12]. В зависимости от площади отверстия АК выделяют: легкий АС — площадь отверстия АК > 1,5 см²; умеренный АС — площадь отверстия АК 1,0-1,5 см²; тяжелый АС — площадь отверстия АК < 1,0 см² [13]. Однако некоторые пациенты с тяжелым АС остаются бессимптомными, в то время как у других, с умеренным АС, возникают клинические признаки заболевания.

Решение вопроса о тактике лечения больного (показано ли в настоящее время хирургическое вмешательство) основывается в большей степени на отсутствии или наличии симптоматики, чем на абсолютных значениях площади отверстия АК или гради-

ента давления на АК [12]. До появления клинических симптомов АС от проведения оперативной коррекции порока рекомендовано воздержаться. У многих пациентов с бессимптомным тяжелым АС в течение нескольких лет развивается клиническая симптоматика заболевания, что требует хирургической коррекции порока. В одном из исследований с участием 113 больных с бессимптомным АС и максимальной скоростью трансортального потока по данным Допплеровского исследования > 4 м/с, появление ангинозных болей, одышки, синкопальных состояний было отмечено в 14% случаев через 1 год и в 38% случаев — через 2 года [14]. В другом исследовании, включившем в себя 123 больных с бессимптомным АС, частота развития клинической симптоматики в течение 3 лет в общей группе составила 38%, а в группе с максимальной скоростью трансортального потока по данным Допплеровского исследования > 4 м/с — 79% [15]. Таким образом, пациенты с бессимптомно протекающим, но гемодинамически выраженным АС должны постоянно наблюдаться, и оперативное вмешательство должно быть предпринято с появлением у них симптомов.

Рекомендации относительно физической активности (ФА) и нагрузок (ФН) у данной категории больных состоят в следующем. Больным с легким АС без клинических проявлений заболевания не рекомендовано ограничение ФА, возможно их участие в соревновательных видах спорта. Больные с умеренным АС должны избегать соревновательных видов спорта, требующих значительных динамических или статических мышечных усилий, остальные виды ФН могут быть позволены этим больным, но рекомендуется провести тестовые ФН, прежде чем пациент приступит к физическим упражнениям. Больным с тяжелым АС должно быть рекомендовано ограничение ФА до относительно низкого уровня [16].

Протезирование АК в настоящее время остается единственно эффективным методом лечения АС, протекающего с тяжелой симптоматикой.

Решение о терапевтическом ведении больного принимается в случае либо абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению (тяжелые сопутствующие заболевания), либо при отказе больного от оперативного лечения по материальным соображениям или из-за суеверности и психологических особенностей. Возможности медикаментозного лечения в настоящее время ограничены, и они мало влияют как на функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности (СН) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА), так и на летальность. При появлении симптомов или при уменьшении площади аортального отверстия $< 1,0$ см², больному относительно противопоказаны такие чрезвычайно распространенные группы препаратов, как нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты кальция (АК).

Консервативная терапия пациентов с АС нап-

равлена на: профилактику инфекционного эндокардита; замедление скорости прогрессирования АС; воздействие на симптомы заболевания, в т.ч., развивающуюся у пациентов СН; лечение сопутствующей патологии.

Профилактика инфекционного эндокардита

Единственным, доказанным на сегодня, методом консервативной терапии является профилактика инфекционного эндокардита [17]. Проведено несколько небольших исследований, подтвердивших пользу от профилактики инфекционного эндокардита [18,19]. Однако до настоящего времени не было выполнено ни одного крупного, контролируемого, клинического исследования, которое бы подтвердило эффективность профилактики не только у лабораторных животных, но и у людей. Считают, что профилактика инфекционного эндокардита должна осуществляться при выполнении различных стоматологических, диагностических и/или лечебных процедур, затрагивающих дыхательную систему, желудочно-кишечный и урогенитальный тракты [12,20-22]. Основными антибактериальными препаратами для профилактики эндокардита являются — аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), линкозамиды (клиндамицин), цефалоспорины (цефалексин, цефазолин), макролиды (азитромицин, кларитромицин), аминогликозиды (гентамицин), антибиотики группы гликопептидов (ванкомицин).

Профилактика ревматической лихорадки

Первичная профилактика состоит в скорейших диагностике и начале терапии, чаще всего бензатинпенициллином G, феноксиметилпенициллином или же эритромицином эстолатом/этилсукцинатом.

Пациенты с эпизодами ревматической лихорадки в анамнезе являются группой высокого риска в развитии повторных приступов ревматической лихорадки. Поэтому вторичная профилактика возвратной ревматической лихорадки служит важной составляющей в ведении таких пациентов. Эффективной рассматривается длительная антимикробная профилактика бензатинпенициллином G, феноксиметилпенициллином, сульфадиазином, эритромицином [12].

Замедление скорости прогрессирования АС

Неоднократно предпринимались попытки замедления скорости прогрессирования АС путем модификации факторов риска (ФР) заболевания, в частности уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Наибольший успех был достигнут при назначении таким больным препаратов из группы статинов — ингибиторов гидроксиметил-глутарил-коэнзим А-редуктазы. Во многих исследованиях было показано, что средняя скорость прогрессирования АС выражается в уменьшении площади отверстия АК на 0,1 см² в год [23-26]. В исследовании с участием 174 пациентов с легким и умеренным атеросклеротическим АС было показано, что в группе больных, получавших статины, отмечено 45% замедление прогрессирования АС (до 0,06 см² в год), и это замедление статисти-

чески значимо [27]. Были проведены и другие исследования, подтвердившие замедление прогрессирования АС на фоне приема статинов [28–30]. Однако это были небольшие, нерандомизированные исследования. Сохранялась необходимость в проведении проспективных, рандомизированных исследований, оценивающих вклад статинов и других липид-снижающих факторов у больных АС, с гиперхолестеринемией (ГХС) и без нее, для изучения роли липид-снижающих и не связанных с липидами механизмов замедления прогрессирования АС. В 2005г были опубликованы результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах по липид-снижающей терапии у больных с атеросклеротическим АС; в исследование включены 155 пациентов [31]. В ходе работы выяснено, что интенсивная липид-снижающая терапия 80 мг/сут. аторвастатина ежедневно не останавливает прогрессирования атеросклеротического АС и не приводит к его регрессии; сделан вывод, что назначение статинов не является обоснованным у больных АС, если у них нет других показаний к назначению липид-снижающей терапии. Тем ни менее, данное исследование не может отрицать небольшое, но потенциально значимое уменьшение скорости прогрессирования АС, а также улучшение в большинстве клинических конечных точек: изменение в скорости трансортального потока, степень кальцинирования АК. В настоящее время проводятся еще 3 проспективных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследования: RAAVE (Rosuvastatin Affecting Aortic Valve Endothelium) [32] планируемая дата окончания сбора данных — сентябрь 2006; SEAS (Simvastatin + Ezetimibe in Aortic Stenosis) [33]; STAAS (Statin Therapy in Asymptomatic Aortic Stenosis), планируемая дата окончания сбора данных — январь 2009, которые должны помочь решить действительно ли статины и другие липид-снижающие факторы эффективны у больных АС. До получения результатов этих исследований вопрос об эффективности рутинного назначения статинов больным АС остается открытым.

Ингибиторы ИАПФ

ИАПФ длительное время считались противопоказанными больным АС, однако, в настоящее время предпринимаются попытки краткосрочного назначения пациентам этих препаратов, что привело к накоплению данных об эффективности их у данной категории больных. Известно, что уровень АПФ и ангиотензина II (АТ II) повышен у больных с атеросклерозом и АС [34], а АТ II играет центральную роль в развитии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), нарушении сократительной способности миокарда и развитии диастолической дисфункции в ответ на перегрузку давлением. Поэтому среди возможных положительных эффектов от применения ИАПФ рассматривают: уменьшение ГЛЖ, аритмий, улучшение диастолической функции, сохранение

функции ЛЖ [35]. ИАПФ являются вазодилататорами и таким образом понижают повышенное сосудистое сопротивление артериального русла. Следует иметь в виду, что данный эффект имеет как положительные — улучшение изгнания крови из ЛЖ, так и возможные отрицательные эффекты — увеличение градиента давления на АК. Другими действиями этой группы препаратов являются уменьшение гипертрофии миоцитов, снижение степени выраженности интерстициального фиброза и уменьшение задержки скорости проведения импульса в гипертрофированных миоцитах (за счет снижения сопротивления щелевых контактов и улучшения клеточной кооперации). Благодаря этим свойствам ИАПФ сокращают дисперсию рефрактерности миокарда и снижают уязвимость по отношению к геентру-аритмии. В одном из исследований, показано, что кратковременное назначение рамиприла в максимальной дозе до 7,5 мг 2 раза в день больным легким и умеренным АС, хорошо переносилось и сохраняло функцию ЛЖ [36]; прием каптоприла также хорошо переносился больными и не вызывал значительной гипотонии [37]. Было показано, что ИАПФ увеличивают уровень брадикинина, что в свою очередь приводит к высвобождению оксида азота (NO), улучшению эндотелиальной функции и уменьшению пролиферации эндотелиальных клеток [38]. Однако в исследовании не было отмечено значительной разницы в прогрессировании АС у больных, лечившихся и не лечившихся ИАПФ [28]. В ретроспективном исследовании, опубликованном в 2005г, прием ИАПФ был связан с более медленным темпом прогрессирования кальциноза АК [39]. В 2004г были опубликованы результаты предварительного, рандомизированного, клинического испытания SCOPE-AS (Symptomatic Cardiac Obstruction — Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis), согласно которым, в целом больные с клиническими проявлениями выраженного АС хорошо переносили прием эналаприла. Риск развития артериальной гипотонии оказался повышенным при наличии застойной СН с умеренным снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ и исходно низким систолическим артериальным давлением (САД). В остальных случаях применение эналаприла статистически значимо улучшало переносимость ФН и уменьшало одышку [40]. Таким образом, необходимо дальнейшее проведение других проспективных, рандомизированных исследований с использованием более «жестких» клинических конечных точек, которые оценили бы результаты терапии ИАПФ у данной категории больных, прежде чем будет сделан вывод о возможной их неэффективности.

Несмотря на положительные эффекты от назначения ИАПФ, следует отметить необходимость тщательного отбора пациентов, непрерывного мониторинга их при попытке назначения этих препаратов [41].

Вазодилататоры

В течение последнего времени предпринимаются попытки краткосрочного назначения пациентам с АС вазодилататоров (помимо рассмотренных выше ИАПФ) — празозина, гидралазина, нитропруссиды. С одной стороны, изгнанию крови из ЛЖ препятствует само суженное отверстие АК, поэтому уменьшение периферического сосудистого сопротивления (ПСС) не будет приводить к значительному увеличению сердечного выброса (СВ), а уменьшение его увеличит градиент давления на АК и усилит степень АС. С другой стороны, если сопротивление току крови, оказываемое самим суженным отверстием небольшое и основное затруднение кровотока связано с высоким ПСС, тогда уменьшение ПСС приведет к увеличению СВ и, в некоторых случаях, уменьшению градиента на АК [42]. В одном из исследований показано, что назначение нитропруссиды больным с тяжелым АС и тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ может значительно улучшить СВ без значительных побочных явлений [43]. Тем не менее, следует учитывать возможное развитие гипотензии на фоне назначения вазодилататоров и относиться к их назначению очень осторожно (особенно при критическом АС); пациенты, которым назначаются вазодилататоры, должны быть тщательно отобраны, находиться под инвазивным мониторингом и лечиться в условиях блока интенсивной терапии [41,44,45].

Препараты с положительным инотропным действием

Еще одним способом увеличения СВ является назначение препаратов с положительным инотропным действием, например, добутина или сердечных гликозидов [42,44]. Но увеличение ФВ с помощью добутина у больных с тяжелым АС приводит наряду с этим и к увеличению градиента на АК. Таким образом, СВ может увеличиваться лишь незначительно [42]. Сердечные гликозиды применяются у больных со сниженной систолической функцией ЛЖ, а также при фибрилляции предсердий (ФП).

Лечение аритмий

ФП наблюдается у 10% пациентов с выраженным АС. Во время мерцательной аритмии (МА), частый желудочковый ритм может спровоцировать развитие стенокардии. Потеря предсердного компонента диастолы и последующее за этим резкое снижение СВ может вызвать серьезную гипотензию. Поэтому ФП следует быстро купировать, обычно кардиоверсией [12,41]. При невозможности восстановления синусового ритма, для контроля частоты сердечных

сокращений (ЧСС) показаны сердечные гликозиды [12,45]. Наряду с наджелудочковыми аритмиями у большинства пациентов с АС могут наблюдаться желудочковые нарушения ритма (ЖНР). Наиболее показанным является назначение антиаритмических препаратов III класса, таких, как амиодарон, поскольку они пролонгируют реполяризацию миокарда, уменьшают дисперсию рефрактерности и не оказывают существенного влияния на сократительную способность миокарда [41]. Однако в рекомендациях Европейского общества кардиологов подчеркивается, что роль антиаритмической терапии амиодароном по предотвращению внезапной сердечной смерти (ВСС) остается неясной [46].

Назначение препаратов других групп

Этот вопрос остается при АС недостаточно изучен. Рассмотрим некоторые группы. β-адреноблокаторы и антагонисты кальция у больных АС могут усиливать симптомы СН, однако полностью от них нельзя отказываться из-за частого наличия у таких больных приступов стенокардии, но использовать их в этих случаях надо очень осторожно и в небольших дозах [12,46]. Нитратов также следует по возможности избегать из-за опасности снижения преднагрузки и последующего падения АД [46], но если основным симптомом АС является возникновение стенокардии, то, возможно осторожное назначение нитратов может дать положительный результат [12]. Необходимо избегать массивного диуреза (особенно при отсутствии правожелудочковой недостаточности), что может привести к дальнейшему падению СВ, но при присоединении правожелудочковой недостаточности (если пациент переживает период быстрого развития легочной гипертензии) используют традиционный комплекс в виде диуретической (разгрузочной) терапии; при этом следует помнить о нежелательности форсированного диуреза [12,46].

Таким образом, протезирование АК на сегодня остается единственно эффективным методом лечения тяжелого АС, протекающего с отчетливой симптоматикой. Консервативная терапия может лишь служить «мостиком» к оперативному лечению или использоваться в случае невозможности хирургической коррекции порока, т.к. АС является одним из пороков, наиболее плохо поддающихся медикаментозной терапии. За исключением профилактики инфекционного эндокардита возможности медикаментозного лечения изучены недостаточно, что, безусловно, требует в дальнейшем проведения больших клинических исследований в этой области.

Литература

1. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. The first study indicating the natural progression of patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38(1Suppl): 61-7.
2. Carabello B. Aortic stenosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 677-82.
3. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvi R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic sample of a random population. *JACC* 1993; 21: 1220-5.
4. Болезни сердца и сосудов. Под редакцией Чазова Е.И. Москва «Медицина» 1992.
5. Маколкин В.И. Приобретенные пороки сердца. Москва «Медицина» 1986.
6. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. Москва «Медицина» 1989.

7. Воробьев А.И. Справочник практического врача. Москва «Баян» 1994.
8. Цукерман Г.И., Бураковский В.И. Пороки аортального клапана. Москва «Медицина» 1972.
9. Kelly DP, Fry TA. Heart failure. Manual of Medical Therapeutics. Ed. M.Woodley and A.Whelan. Boston 1992.
10. Goldstein JA. Aortic stenosis. Essentials of Cardiovascular Medicine. Ed. M.Freed and C.Grines. Birmingham 1994.
11. Braunwald E. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia 1988.
12. Bonow RO, Carabello B, de LA, Jr, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). Circulation 1998; 98: 1949-84.
13. Rahimtoola SH. Perspective on valvular heart disease: an update. JACC 1989; 14: 1-23.
14. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. JACC 1990; 15: 1012-7.
15. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiographic, and exercise pre-dictors of outcome. Circulation 1997; 95: 2262-70.
16. Cheitlin MD, Douglas PS, Parmley WW. 26th Bethesda conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. Task Force 2: acquired valvular heart disease. JACC 1994; 24: 874-80.
17. Carabello BA, Crawford FA Jr. Valvular heart disease. N Engl J Med 1997; 337: 32-41.
18. Imperiale TF, Horwitz RI. Does prophylaxis prevent postdental infective endocarditis? A controlled evaluation of protective efficacy. Am J Med 1990; 88: 131-6.
19. Horstkotte D, Rosin H, Friedrichs W, Loogen F. Contribution for choosing the optimal prophylaxis of bacterial endocarditis. Eur Heart J 1987; 8: 379-81.
20. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis. Executive Summary. Eur Heart J 2004; 25(Issue 3): 267-76.
21. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis. Full Text. Eur Heart J 2004; 25: 1-37.
22. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. Circulation 1997; 96: 358-66.
23. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. Circulation 1997; 95: 2262-70.
24. Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. JACC 1989; 13: 545-50.
25. Brener SJ, Duffy CI, Thomas JD, et al. Progression of aortic stenosis in 394 patients: relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. JACC 1995; 25: 305-10.
26. Peter M, Hoffmann A, Parker C, et al. Progression of aortic stenosis: role of age and concomitant coronary artery disease. Chest 1993; 103: 1715-9.
27. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, et al. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. Circulation 2001; 104: 2205-9.
28. Rosenhek R, Rader F, Loho N, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. Circulation 2004; 110: 1291-5.
29. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, et al. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. JACC 2002; 40: 1723-30.
30. Shavelle DM, Takasu J, Budoff MJ, et al. HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. Lancet 2002; 359: 1125-6.
31. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. N Engl J Med 2005; 352: 2389-97.
32. Moura L, Zamorano J, Ferreira A, et al. Effects of Statin Therapy in Aortic Stenosis Progression. JACC 2005; 45(3): 358(A).
33. Rossebo A, Pederson T, Skjaerpe T. Design of the Simvastatin and Szetimide in Aortic Stenosis (SEAS) Study. Atherosclerosis 2003; 170(4): 253.
34. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. Circulation 2002; 106: 2224-30.
35. Routledge HC, Townend JN. ACE inhibition in aortic stenosis: dangerous medicine or golden opportunity? J Hum Hypertens 2001; 15: 659-67.
36. O'Brien KD, Zhao XQ, Shavelle DM, et al. Hemodynamic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with mild to moderate aortic stenosis and preserved left ventricular function. J Investig Med 2004; 52(3): 185-91.
37. Martinez Sanchez C, Henne O, Arceo A, et al. Hemodynamic effects of oral captopril in patients with critical aortic stenosis. Arch Inst Cardiol Mex 1996; 66: 322-38.
38. Lonn E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep 2002; 4: 363-72.
39. O'Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Change in Aortic Valve Calcium. Arch Intern Med 2005; 165: 858-62.
40. Chockalingam A, Venkatesan S, Subramaniam T, et al. Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis. Am Heart J 2004; 147: L1-8.
41. Шостак Н.А., Карпова Н. Ю., Рашид М. А., Пискунов Д. В. Аортальные пороки сердца в практике ревматолога: аортальный стеноз. Cons Med 2003; 5(11): 14-6.
42. Carabello BA. Evaluation and management of patients with aortic stenosis. Circulation 2002; 105(15): 1746-50.
43. Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB, et al. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. N Engl J Med 2003; 348: 1756-63.
44. Zile MR, Gaasch WH. Heart failure in aortic stenosis - improving diagnosis and treatment. N Engl J Med 2003; 348: 1735-6.
45. Маколкин В.И. Лечение недостаточности кровообращения у больных с приобретенными пороками сердца. В мире лекарств 1998; 2: 5-8.
46. Task Force Report. Sudden Cardiac Death. Eur Heart J 2001; 22: 1374-450.

Поступила 15/09-2006
Принята к печати 24/10-2006

Дифференцированное применение β -адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности

С.Н. Терещенко, А.В. Акинина, И.В. Жиров, Е.А. Котаева

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Differential beta-adrenoblocker therapy in chronic heart failure

S.N. Tereshchenko, A.V. Anikina, I.V. Zhirov, E.A. Kotaeva

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Оптимальная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) необходима для улучшения клинических исходов болезни. β -адреноблокаторы (β -АБ) в настоящее время рассматриваются при лечении ХСН в качестве средств первой линии. Однако выраженная неоднородность препаратов этой группы диктует необходимость их дифференцированного назначения в зависимости от клинических особенностей конкретного пациента. Показана целесообразность назначения β -АБ с вазодилатирующими свойствами небиволола у большинства пациентов с ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, β -адреноблокаторы, небиволол.

Optimal pharmacotherapy of chronic heart failure (CHF) is essential for clinical outcome improvement. Recently, beta-adrenoblockers (BAB) have been regarded as first-line medications in CHD management. At the same time, their significant heterogeneity points to the need of differential administration, taking into account individual clinical features. The benefits of therapy with nebivolol, a BAB with vasodilator activity, in most CHF patients are demonstrated.

Key words: Chronic heart failure, beta-adrenoblockers, nebivolol.

Современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) включает в себя хорошо изученные и рекомендованные группы лекарственных средств: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторы (β -АБ), диуретики (Д), сердечные гликозиды, антагонисты рецепторов к альдостерону.

Самую неоднородную по своим фармакологическим эффектам группу представляют β -АБ. Несмотря на полученные во многих крупных исследованиях очевидные доказательства того, что β -АБ увеличивают продолжительность жизни у больных с систолической ХСН, эти препараты по-прежнему недостаточно широко назначаются больным. Виной тому является распространенное мнение о многочисленных противопоказаниях к назначению β -АБ, о трудностях назначения препаратов на начальных этапах и в процессе титрования дозы. Многие практикующие врачи считают, что β -АБ можно использовать небольшому проценту пациентов, и только некоторые из них будут хорошо переносить лечение, получая пользу.

Улучшение течения ХСН при применении β -АБ (пропранолола и алпренолола) впервые было отмечено в 1975г [1]. В настоящее время при ХСН рекомендованы β -АБ: карведилол, бисопролол, небиволол и метопролола сукцинат [2].

В литературе не удалось найти данных по сравнительной эффективности β -АБ, рекомендованных в настоящее время больным с ХСН; остается проблемой дифференцированное назначение β -АБ в зависимости от возраста, пола, наличия нарушений сердечного ритма и сопутствующих заболеваний.

Наиболее широко используемым методом оценки переносимости лекарства в клинических исследованиях является частота прекращения приема препарата. Имеются данные по четырем β -АБ с доказанной эффективностью при ХСН — метопрололу, бисопрололу, небивололу и карведилолу. В Программе по карведилолу в США частота прекращения приема исследуемого препарата оказалась ниже, чем частота прекращения приема метопролола в исследовании MERIT-HF (Metoprolol

CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) и бисопролола в исследовании CIBIS II (Cardiac Insufficiency BIsoprolol Study II). Популяции пациентов, вошедших в эти исследования, были сопоставимыми и представлены, главным образом, больными с легкой и умеренно выраженной ХСН. Основной причиной прекращения приема метопролола в исследовании MERIT-HF было нарастание СН в период титрации дозы, и в меньшей степени развитие брадикардии. В Программе по карведилолу в США частота нарастания СН в группе карведилола была ниже (1,6%), чем в группе плацебо (2,3%) [4-6], и как в исследовании MERIT-HF брадикардия развивалась в небольшом количестве случаев (1%) [8].

В ретроспективном исследовании COLA (Carvedilol Open-Label Assessment) изучали исходные предикторы переносимости у 808 пациентов с ХСН, получающих карведилол (средняя доза 19 мг 2 раза в сутки) [9]. Удовлетворительная переносимость наблюдалась у 88% пациентов. Одиночный регрессионный анализ показал, что предикторами непереносимости являлись пожилой возраст — относительный риск (ОР) 1,01, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,0-1,3; низкое диастолическое артериальное давление (ДАД) — ОР 1,04, 95% ДИ 1,02-1,08; высокая концентрация мочевины в плазме — ОР 1,04, 95% ДИ 1,02-1,05. При множественном регрессионном анализе не выявлено никаких факторов, предрасполагающих к непереносимости карведилола.

Вследствие того, что значительная часть больных с сердечно-сосудистой патологией, являются пожилыми пациентами, для определения переносимости карведилола в данной подгруппе больных было инициировано исследование COLA II [10] с участием 1030 больных с ХСН > 70 лет, разделенных на 3 группы в зависимости от возраста. Общая переносимость составила 80%; в группе 70-75 лет — 84,3%; 76-80 лет — 76,8%; > 80 лет — 76,8%. Средняя достигнутая доза карведилола — 31,2 мг/сут. При множественном анализе показано, что на переносимость влияют возраст, низкое ДАД, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), наличие сахарного диабета (СД) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Авторы делают вывод о том, что возраст не является критерием отмены карведилола у пациентов с ХСН [10].

В последнее время появились работы, сообщающие о возможности применения β -АБ до назначения ИАПФ. В двойном слепом, рандомизированном исследовании в параллельных группах SAFE (Carvedilol in Atrial Fibrillation Evaluation) сравнивали между собой монотерапию дигоксинном или карведилолом и комбинированную терапию этими средствами у 47 больных с ХСН (средняя ФВЛЖ — 24%) и фибрилляцией предсердий

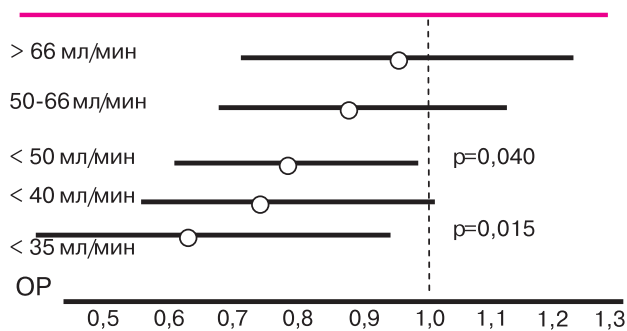
(ФП) в течение не более чем 1 месяца [11]. При комбинированной терапии дигоксинном + карведилолом по сравнению с монотерапией дигоксинном достигнуто достоверное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) — 65 уд/мин vs 75 уд/мин, соответственно ($p < 0,0001$), а также увеличение ФВЛЖ — 31% vs 26% ($p < 0,05$). Исследователи пришли к заключению, что комбинация дигоксин + карведилол является более эффективной для лечения пациентов с ФП и ХСН по сравнению с монотерапией дигоксинном [11].

В двойном слепом, клиническом исследовании сравнивали карведилол и бисопролол в отношении их способности поддерживать синусовый ритм после успешной кардиоверсии у пациентов с ФП. 90 пациентов с ФВЛЖ < 35% после кардиоверсии по поводу ФП (>7 суток) рандомизировали в группу ($n=43$) карведилола (12,5-25 мг 2 раза в сутки) и группу ($n=47$) бисопролола (5-10 мг 1 раз в сутки). Пациентов обследовали на 1, 3, 6 и 12 месяца исследования. Рецидив ФП возник у 17 (32%) больных в группе карведилола и 23 (46%) в группе бисопролола. Хотя различия статистически недостоверны, авторы заявили о необходимости проведения расширенного исследования по этому вопросу [12].

Исследование ЭКСТАЗ (Эналаприл против Карведилола; Сравнительное рандомизированное исследование) убедительно продемонстрировало, что карведилол по своей эффективности не уступал эналаприлу. В последующем это было подтверждено в исследовании CARMEN (Carvedilol and ACE inhibitor Remodelling Mild heart failure Evaluation) [7].

Применение препаратов из группы β -АБ имеет целый ряд противопоказаний. Одним из них, относительных, но очень часто встречающихся, является ХОБЛ. Выраженность бронхообструкции при этом непредсказуема, а механизм ухудшения бронхиальной проходимости до сих пор неясны. Некоторые авторы полагают, что бронхосуживающее действие этих препаратов не связано с β -адренорецепторной блокадой гладкомышечных клеток дыхательных путей. Показано, что β -АБ ингибируют действие катехоламинов на некоторые клетки-мишени, например, тучные клетки дыхательных путей, увеличивая выход медиатора гистамина, способствующего развитию бронхоспазма.

В связи с тем, что большинство неблагоприятных эффектов, вызванных β -АБ у больных ХОБЛ или бронхиальной астмой (БА), связаны с β_2 -опосредованной бронхоконстрикцией, использование селективных β_1 -АБ предпочтительно. В нескольких работах показано, что применение даже у больных БА селективных β_1 -АБ в высоких дозах даже по сравнению со средними дозами неселективного β -АБ уменьшает снижение форсированного объема выдоха в 1-ю секунду.



Примечание: Пациенты со случаями первичных исходов (все случаи смерти или госпитализации). Анализ корректировался по возрасту, полу и ФВ ЛЖ.

Рис. 1 Влияние небиволола на первичную конечную точку в зависимости от клиренса креатинина.

В случаях повышения концентрации препарата в крови все селективные β_1 -АБ антагонистически блокируют наряду с β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Известно, что β_1 -АБ не полностью β_1 -селективны из-за некоторого их сродства к β_2 -адренорецепторам гладких мышц бронхов. Более того, дыхательные пути могут содержать и функционирующие β_2 -рецепторы. Все это позволяет объяснить потерю «селективности» при увеличении дозировки β -АБ с преимущественным ингибированием β_1 -адренорецепторов.

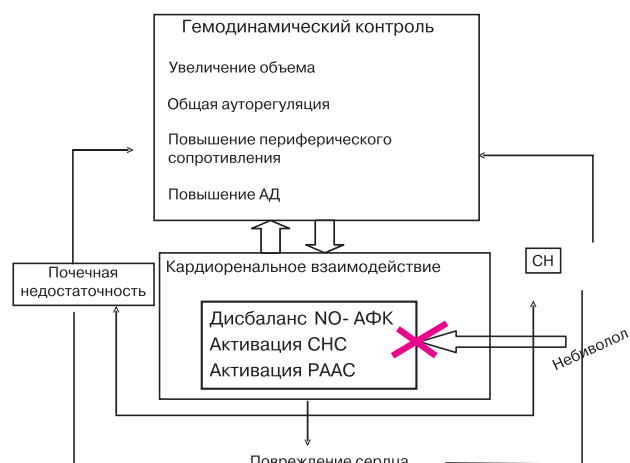
У больных с ХСН и ХОБЛ имеют место активация симпато-адреналовой системы, повышение активности ренина в плазме крови, а также увеличение секреции альдостерона; все это приводит к взаимному усугублению этих заболеваний.

Перед врачом стоит вопрос о выборе препарата, отличающегося наибольшей безопасностью и эффективностью, обладающего кардиоселективностью и высокой липотропностью.

Только липофильным β -АБ свойствен антифибрилляторный эффект, т.к. эти препараты, проникая через гематоэнцефалический барьер, могут оказывать благоприятное влияние на функциональную активность центра блуждающего нерва (БН) в головном мозге и усиливать эффекторные влияния БН на сердце. Ранее было показано, что развитие фибрилляции желудочков при ишемии миокарда связано не только с увеличением симпатических влияний, но и, что особенно важно, со снижением тонуса БН.

Мета-анализ изучения эффективности использования β -АБ в нерандомизированных, проспективных исследованиях у 54 962 пожилых больных (средний возраст 74,9 года) инфарктом миокарда и ХОБЛ позволил выявить достоверное снижение смертности за год, при этом побочные эффекты возникали крайне редко. Вероятно, эти данные могут быть перенесены на больных с ХСН и ХОБЛ [13].

С целью определения безопасности использования β -АБ в отношении копулятивной функции,



Примечание: АФК.

Рис. 2 Основные фармакодинамические эффекты небиволола. обследовали 131 пациента, которые получали один из 3 β -АБ: бисопролол, метопролол или атенолол. Методы обследования включали: суточное мониторирование (СМ) электрокардиограммы (ЭКГ) и артериального давления (АД); анкетирование больных по шкале МКФ (мужская копулятивная функция), доплеровское исследование кровотока в пенильной артерии. Результаты исследования показали, что бисопролол является более эффективным и безопасным препаратом, чем атенолол и метопролол, и в отличие от них не влияет на половую функцию мужчины, а по ряду показателей способен ее повышать [14].

На фоне монотерапии небивололом, у мужчин молодого и среднего возраста, страдающих артериальной гипертензией (АГ), наблюдается положительная динамика гормонов гипофизарно-гонадной системы: происходят повышение в плазме крови концентрации тестостерона и одновременное снижение уровней фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Монотерапия небивололом в течение 3 месяцев способствовала подавлению процессов перекисного окисления липидов и повышению активности антиокислительных ферментов [15].

Нарушение функции почек у пациентов с ХСН является предиктором неблагоприятного исхода. Это верно даже при уровне креатинина сыворотки $> 1,3$ мг/дл и клиренсе креатинина 60-70 мл/мин. Хотя с уменьшением выживаемости ассоциировано любое повышение концентрации сывороточного креатинина, в ряде исследований показано, что пороговое значение для этого показателя составляет 0,3 мг/дл (26,5 ммоль/л). Изменения такого уровня отмечаются у 25-45% пациентов, госпитализированных в связи с СН. У таких больных чаще возникает необходимость лечения в отделениях интенсивной терапии, агрессивного назначения внутривенных вазодилататоров и инотропных средств. В данной группе повышены показатели заболеваемости и смертности [16].

Таблица 1

Рекомендации к дифференцированному назначению β -АБ

	карведилол	небиволол	бисопролол	метопролол
Профилактика ФП	++	±	+	+
Эректильная дисфункция	±	+	+	+
СД	++	+	+	±
ХОБЛ	±	+	+	+
Пожилые пациенты	+	++	+	±
Женщины	±	++	±	±
Почечная функция	±	++	±	±

Примечание: ± — достоверных данных о преимуществе нет; + — имеются данные о положительных эффектах; ++ — несомненные преимущества перед другими β -АБ.

Смертность больных с кардиоренальным синдромом находится в обратной пропорциональной зависимости от клиренса креатинина — при уровне > 76 мл/мин смертность в 1,5 раза выше, чем при клиренсе 50 мл/мин.

Согласно исследованию SENIORS 2 (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure), небиволол достоверно снижает риск смертности и заболеваемости у больных с ХСН и нарушенной функцией почек и безопасен даже для пациентов с выраженной почечной недостаточностью (ПН) (рисунок 1).

Такой эффект связан с особенностями фармакодинамики препарата — его модулирующим действием в отношении высвобождения оксида азота эндотелием сосудов с последующей физиологической вазодилатацией, блокадой хронической гиперактивности симпатической нервной системы, а в дальнейшем ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что приводит к антипролиферации кардиомиоцитов, снижению потребления миокардом кислорода, повышению диастолического расслабления сердца [17] (рисунок 2).

Таким образом, небиволол (Небилет®, БЕРЛИН-ХЕМИ АГ/Группа МЕНАРИНИ, Германия) можно рекомендовать в качестве β -АБ выбора у пациентов с ХСН при нарушенной функции почек.

Очень важным является факт, что при сравнении с другими β -АБ, небиволол показал наибольшую клиническую эффективность у пожилых пациентов с ХСН. Этот эффект не зависел от показателей ФВ ЛЖ, возраста и сопутствующих заболеваний. АГ встречается у $\sim 60\%$ таких больных, ишемическая болезнь сердца — у 60-70%, ПН — у 10-30%, дислипидемия (ДЛП), ХОБЛ и СД — в 25% всех случаев ХСН.

В настоящее время СД рассматривают как один из основных факторов риска СН. Риск развития СН при СД у мужчин составляет 16%, у женщин — 18%. Эпидемиологические, патоморфологические и клинические данные свидетельствуют о наличии специфического диабетического пора-

жения миокарда, часто называемого «диабетической кардиомиопатией». Патогенез этого состояния неясен, возможные механизмы развития включают: АГ на фоне измененного метаболизма, повышение окисления свободных жирных кислот и снижение утилизации глюкозы [18].

У больных с ХСН в сочетании с СД 2 типа (СД-2), небиволол является эффективным и безопасным антиангинальным препаратом, не оказывает неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмены, а назначение небиволола при СД-2 сопровождается выраженным (на 19,2%) снижением уровня триглицеридов, тем самым способствуя уменьшению проявлений диабетической ДЛП. Небиволол в меньшей степени влияет на ЧСС и не вызывает избыточной брадикардии по сравнению с выраженным отрицательным хронотропным действием метопролола тартрата. Небиволол более эффективно уменьшает средние значения систолического АД и ДАД в период бодрствования, ночные часы и за сутки в целом по данным СМАД [19].

В исследовании, посвященном возможностям применения небиволола и карведилола у пациентов с дилатационной кардиомиопатией неишемического генеза, а также их влиянию на функцию ЛЖ, оба препарата оказались сравнительно безопасными и хорошо переносимыми. Небиволол улучшает функциональный класс по классификации Нью-йоркской ассоциации (НУНА) систолическую и диастолическую функции ЛЖ и демонстрирует максимальный эффект через 12 месяцев применения. При сравнении с карведилолом, небиволол в большей степени улучшает сократительную функцию ЛЖ [20].

Одним из основных модуляторов клинического ответа на терапию при сердечно-сосудистых заболеваниях являются гендерные различия. Этот постулат полностью верен в отношении ХСН.

Отмечают, что необходимо учитывать, прежде всего, физиологические различия между мужчинами и женщинами. Как правило, у женщин более низкая масса тела и органов, в т.ч. сердца, чем у мужчин. Большая пропорция жировой ткани может служить у женщин причиной повышенного

объема распределения липофильных лекарственных средств, а наличие менструальных циклов — широкого колебания содержания воды в тканях. Повышение уровня эстрадиола ведет к задержке не только воды, но и соли, а гломерулярная фильтрация, как и клиренс креатинина ниже, чем у мужчин.

Доля женщин в клинических исследованиях по использованию β -АБ у пациентов с ХСН составляет 20–30%. Достоверные различия в смертности у женщин получены только в группе исследований US Carvedilol Heart Failure Study (на 77%). Аналогичные результаты в проектах CIBIS III, MERIT-HF, COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival trial) были не столь впечатляющими. Вместе с тем, ряд авторов считает, что половые различия при использовании β -АБ не носят таких значимых влияний, как в случае использования ИАПФ [21].

При рассмотрении эффективности β -АБ в зависимости от пола мета-анализ показал, что бисопролол, карведилол и небиволол в той или иной степени были эффективнее у женщин [22]. Более интересные результаты были получены при анализе эффективности метопролола сукцината и небиволола. Оказывается, метопролол достоверно снижал смертность у мужчин, а небиволол — у женщин.

Результаты исследования SENIORS стали серьезным доводом против популярной теории о меньшей эффективности препаратов в лечении женщин с ХСН по сравнению с мужчинами. Хотя раздельный анализ результатов лечения мужчин и женщин небивололом не выявил достоверного от-

личия ($p=0,11$), тем не менее, разница в снижении риска достижения первичной точки была очень заметной: 7% — для мужчин и 28% — для женщин.

В настоящее время существует мнение, что все больные со стабильной ХСН II–IV ФК, должны получать β -АБ, за исключением случаев, когда только у них имеются противопоказания или они не способны переносить терапию β -АБ [3].

Однако, учитывая различные фармакодинамические свойства β -АБ — липофильность, гидрофильность, кардиоселективность, мембраностабилизирующие свойства и т.д., которые определяют разнообразие клинических эффектов, и полученные в результате многочисленных исследований данные, показывают, что не все представители данной группы одинаково полезны, необходим дифференцированный подход в выборе конкретного β -АБ индивидуально для каждого больного, с учетом ФК ХСН, пола, возраста, сократительной функции ЛЖ, а также сопутствующих заболеваний. В таблице 1 приведены возможные рекомендации по выбору конкретного препарата, исходя из особенностей пациента с ХСН. Эта информация основана на результатах данных литературы и собственных исследований.

Таким образом, дополнительные фармакодинамические эффекты (кроме блокады β -адренорецепторов) обеспечивают несомненное клиническое преимущество таких препаратов над «чистыми» β -АБ. Новейший β -АБ небиволол, сочетающий в себе свойства вазодилататора, можно рекомендовать в качестве препарата выбора при большинстве клинических состояний, ассоциированных с ХСН.

Литература

1. Waagstem F, Hjalmarson A, Vaghauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Heart J* 1975; 37: 1022–36.
2. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). *Ж серд недостат* 2007; 8(2): 1–35.
3. Weglicki WD. The antioxidative and antiproliferative effects of carvedilol. Beringer Mannheim GmbH Ed 1994; 31 p.
4. Feuerstein GZ, Poste G, Ruffolo RR. Carvedilol update III: rationale for use in congestive heart failure. *Drugs Today* 1995; 31(Suppl F): 1–23.
5. Feuerstein GZ, Bril A, Ruffolo RR, et al. Protective effects of carvedilol in the myocardium. *Am J Cardiol* 1997; 80(Suppl A): 11A.
6. Wisenbugh T, Katz I, Davis J, et al. Long-term (3-month) effects of a new beta-blockers (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *JACC* 1993; 21: 1094–100.
7. Хроническая сердечная недостаточность. Вопросы диагностики и лечения. Под ред. С.Н. Терещенко. Москва «Анахарсис» 2006.
8. Fowler M. Анализ переносимости β -блокаторов среди всего спектра больных хронической сердечной недостаточности. Цит. по Gilbert EM. Cost-effectiveness of beta-blocker treatment in heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2002; 3 (Suppl 3):S42–7.
9. Krum H, Ninio D, MacDonald P. Baseline predictors of tolerability to carvedilol in patients with chronic heart failure. *Heart* 2000; 84: 615–9.
10. Krum H, Hill J, Fruhwald F, et al. Tolerability of beta-blockers in elderly patients with chronic heart failure: The COLA II study. www.cipladoc.com/publications/Bscope/Bscope_Issue3.htm
11. Khand A, Rankin A, Martin W, et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *JACC* 2003; 42: 1944–51.
12. Katritsis D, Panagiotakos D, Karvouni E, et al. Comparison of effectiveness of carvedilol versus bisoprolol for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1116–9.
13. Либов И.А., Мравян С.Р., Немировская А.И. Использование β -адреноблокаторов у больных с артериальной гипертензией и хроническими obstructивными заболеваниями легких. *Кардиология* 2004; 3: 102–5.
14. Верткин А.Л. Клиническая эффективность и влияние β -адреноблокаторов на копулятивную функцию у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология* 2002; 9: 39–42.
15. Рахматуллаева М.Д. Влияние небиволола на состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и процессы перекисного окисления липидов у мужчин молодого и среднего возраста, больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 2003; 2: 53–5.

16. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Место ингибиторов АПФ в лечении кардиоренального синдрома. Фарматека: ММЖ 2006; 11: 19-23.
17. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Москва «ГЭОТАР-Медиа» 2006.
18. Solang L, Malmberg K, Ryden L. Diabetes mellitus and congestive heart failure: further knowledge needed. Eur Heart J 1998; 20: 789-95.
19. Маколкин В.И. Клинические и метаболические эффекты кардиоселективных β -адреноблокаторов небиволола и метопролола у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Кардиология 2003; 2: 40-3.
20. Patrianakos AP, Parthenakis FI, Mavrakis HE, et al. Comparative Efficacy of Nebivolol Versus Carvedilol on Left Ventricular Function and Exercise Capacity in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. Am Heart J 2005; 150(5): 985.e9-18.
21. Терещенко С.Н. Гендерные стратегии в терапии сердечной недостаточности. Сердце 2006; 5(7): 368-71.
22. Терещенко С.Н., Атрошенко Е.С., Жиров И.В. Особенности патогенеза и фармакотерапии хронической сердечной недостаточности у женщин. Кардиология 2006; 46(10): 30-5.

Поступила 25/10-2007

Возможности применения комбинированной терапии верапамилом СР и трандолаприлом у больных артериальной гипертонией в группах высокого риска

Н.М. Чихладзе, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РК НПК Росмедтехнологии. Москва, Россия

Combination of verapamil and trandolapril: therapeutic potential for high-risk patients with arterial hypertension

N.M. Chikhladze, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Статья посвящена возможностям применения комбинированной терапии верапамилом СР и трандолаприлом у больных артериальной гипертонией (АГ) в группах высокого риска.

Проанализированы результаты ряда международных клинических исследований, которые подтверждают эффективность комбинации верапамила СР и трандолаприла (препарат Тарка) при сочетании АГ с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, при хронических диабетических и недиабетических заболеваниях почек.

Ключевые слова: артериальная гипертония, верапамил СР, трандолаприл, Тарка, органопротекция.

The review is devoted to the perspectives of combined therapy with verapamil SR and trandolapril in high-risk patients with arterial hypertension (AH).

The results of international clinical trials confirm effectiveness of verapamil SR and trandolapril (Tarka medication) in AH combined with coronary heart disease, diabetes mellitus, chronic diabetic and non-diabetic kidney diseases.

Key words: Arterial hypertension, verapamil SR, trandolapril, Tarka, organo-protection.

Многочисленные исследования, проведенные в последние десятилетия, свидетельствуют о высокой частоте сердечно-сосудистых факторов риска и поражений органов-мишеней (ПОМ) у больных артериальной гипертонией (АГ).

Оптимизация терапевтических подходов к больным с осложненным течением АГ диктует необходимость выбора наиболее эффективных классов антигипертензивных препаратов, способных не только должным образом контролировать целевые уровни артериального давления (АД), но и обеспечивать органопротекцию. В свете современных отечественных и зарубежных методических рекомендаций предпочтение отдается комбинированной медикаментозной терапии препаратами, воздействующими на разные патогенетические звенья регуляции АД. Назначение препаратов с разными меха-

низмами действия позволяет, с одной стороны, более эффективно снизить АД до целевого уровня, а с другой — минимизировать количество возможных побочных эффектов. Комбинированная терапия позволяет подавить контррегуляторные механизмы повышения АД. Согласно последним национальным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению АГ (ВНОК 2004), пациентам в группах высокого и очень высокого риска, т.е. при сочетании АГ с ПОМ и ассоциированными клиническими состояниями: с цереброваскулярной болезнью, ишемической болезнью сердца (ИБС), с поражением почек, сахарным диабетом (СД), полнородовая комбинация может быть назначена уже на старте лечения.

Среди полнородовых комбинаций, большой интерес вызывает рациональная комбинация неди-

гидропиридинового антагониста кальция (АК) и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). В России эта фиксированная лекарственная форма представлена в виде единственного препарата — Тарка (ЭББОТ). В состав Тарки входят ИАПФ трандалоприл (Т) (Гоптен®) в дозе 2 мг и ретардная форма недигидропиридинового АК верапамил СР (В) (Изоптин® СР) в дозе 180 мг. Для клинической практики важно проанализировать эффекты препарата Тарка с учетом свойств и особенностей составляющих его компонентов и в первую очередь оценить антигипертензивную эффективность этого комбинированного препарата.

При лечении АГ у пациентов группы высокого риска, безусловно, первостепенной задачей является адекватный контроль АД и достижение его целевых значений. При этом антигипертензивная терапия должна обеспечивать оптимальные цифры АД во все временные промежутки и корригировать нарушенный суточный профиль (СП) АД. Комбинированный препарат Тарка оказывает влияние на основные патогенетические механизмы АГ: верапамил СР ограничивает стимулирующее влияние симпатической нервной системы (СНС) на высвобождение норадреналина, а трандалоприл подавляет неблагоприятные эффекты ангиотензина II (АТ II).

Продолжительность антигипертензивного эффекта чаще всего оценивают по данным суточного мониторирования АД, определяя величину коэффициента конечный эффект (КЭ)/пиковый эффект (ПЭ), иными словами по соотношению величины конечного (перед приемом очередной дозы) и пикового (максимального за весь период после приема одной дозы препарата) антигипертензивных эффектов. Минимально допустимое значение данного коэффициента должно составлять 50%. По данным трех контролируемых исследований, усредненные значения отношения КЭ/ПЭ для диастолического АД (ДАД) у верапамила СР колеблются от 45% до 100%, составляя в среднем 82% [1,2], в связи с чем ретардная форма верапамила — Изоптин® СР при приеме 1 раз в сутки обеспечивает равномерное эффективное снижение АД на протяжении суток. Второй компонент Тарки, трандалоприл (Гоптен®), является ИАПФ сверхдлительного действия (до 48 ч после приема последней дозы, что значительно превышает длительность эффекта других ИАПФ). По данным сводного анализа литературных источников, оценивающих длительность действия различных ИАПФ, величина коэффициента КЭ/ПЭ по ДАД для трандалоприла в среднем составляет 84% [1]. В одном из сравнительно недавних исследований при оценке значений коэффициента КЭ/ПЭ в группе больных АГ, получавших трандалоприл в дозе 2 мг/сут. или квинаприл в дозе 20 мг/сут. его величина составила 85% и 62% соответственно. Столь длительно сохраняющийся антигипертензивный эффект трандалоприла помогает избежать повыше-

ния АД в ночные и ранние утренние часы, нормализовать СП АД, а в случаях, когда больной пропустит прием очередной дозы препарата, что нередко наблюдается в повседневной клинической практике, избежать критического подъема АД [3].

Являясь комбинацией двух эффективных антигипертензивных препаратов длительного действия, Тарка по антигипертензивной эффективности значительно превосходит свои компоненты, используемые в виде монотерапии [4] (рисунок 1). При этом величина коэффициента КЭ/ПЭ по ДАД для Тарки достигает 90%, т.е. препарат эффективно и равномерно контролирует АД все 24 часа в течение суток.

Таким образом, Тарка, за счет входящих в ее состав длительно действующих компонентов, обладает выраженной продолжительностью действия при однократном приеме, и одинаково эффективным контролем АД у разных категорий больных [5].

Важным направлением в изучении эффективности антигипертензивных препаратов является анализ их способности улучшать сердечно-сосудистый прогноз.

Особого внимания заслуживают пациенты с сочетанием АГ и ИБС (АГ + ИБС): вне зависимости от степени повышения АД, даже при его уровне 130–139/85–89 мм рт.ст. (высокое нормальное АД) или при уровне 140–159/90–99 мм рт.ст. (I степень АГ) — эти пациенты составляют группу очень высокого риска (ВНОК, 2004). Помимо хорошего антигипертензивного эффекта, препараты для лечения этой категории пациентов должны обладать выраженным кардиопротективным действием. Длительные эффекты препарата Тарка изучены в рандомизированных, контролируемых исследованиях. В завершившемся в 2003г международном, многоцентровом, рандомизированном исследовании INVEST (International Verapamil SR\Trandolopril Study) 862 медицинскими центрами из 14 стран (22 576 пациентов с АГ + ИБС) было проведено сравнение влияния двух схем антигипертензивной терапии (с применением АК и без такового) на первичные исходы: смертность от любых причин и риск развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта у больных АГ + ИБС. Вторичные исходы включали анализ степени снижения АД [6]. В исследование были включены больные с высоким сердечно-сосудистым риском: значительную часть составили пациенты с ранее перенесенным ИМ, гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ), с СД, курильщиками. Были сопоставлены две терапевтические тактики: базовым препаратом у части больных был верапамил СР, в дальнейшем к нему присоединяли трандалоприл (применялась фиксированная комбинация указанных лекарственных средств — препарат Тарка); у другой части больных базовым препаратом был селективный β-адреноблокатор (β-АБ) атенолол, к которому присоединяли диуретик, гидрохлортиазид (Д, ГХТ). Назначе-

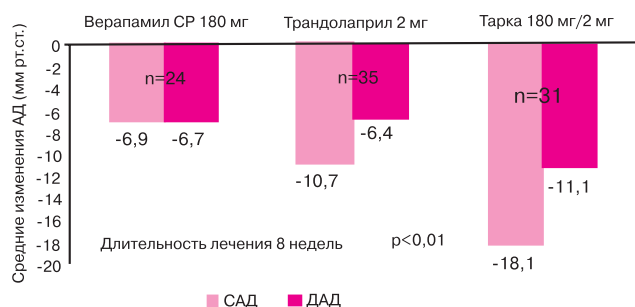
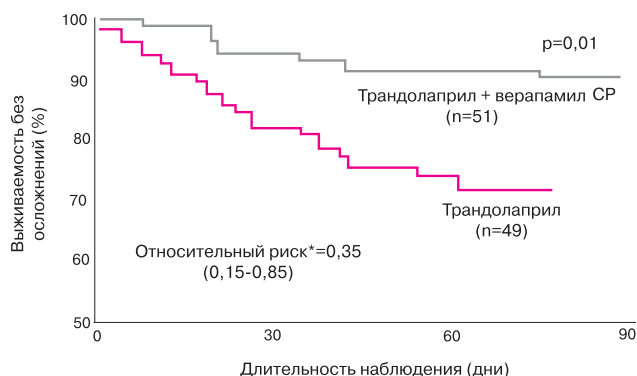


Рис. 1 Тарка значительно превосходит по антигипертензивной эффективности свои моно-компоненты [4].

ние β -АБ больным АГ + ИБС — обоснованная и доказавшая свою эффективность тактика ведения данной категории больных, позволяющая должным образом контролировать уровень АД, снизить частоту смертельных исходов и повторных ИМ [7]. Вместе с тем в пользу эффективности применения недигидропиридиновых АК у больных АГ с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией убедительных данных, подтверждаемых рандомизированными исследованиями, не было, что и послужило основанием для сравнительного анализа двух различных схем лечения в исследовании INVEST. Антигипертензивная эффективность обеих схем терапии через 2 года наблюдения была высока и статистически не различалась по группам: целевой уровень АД < 140/90 мм рт.ст. был достигнут СР у 71,7% больных при базовой терапии верапамилом и у 70,7% больных при базовой терапии атенололом. Субанализ исследования INVEST показал, что при комбинированной терапии верапамилом СР и трандолаприлом (Тарка) 8 из 10 пациентов достигли целевого уровня систолического АД (САД) (<140 мм рт.ст.), и 9 из 10 пациентов достигли целевого уровня ДАД (<90 мм рт.ст.) [6]. По результатам исследования показано, что лечение пациентов с АГ + ИБС на фоне назначения верапамила СР с последующим добавлением трандолаприла так же эффективно в плане предупреждения повторных коронарных событий, как и доказавшая свою эффективность для ведения данной категории больных терапия β -АБ. При этом в группе пациентов, принимавших Изоптин® СР или Тарку, по окончании лечения отмечалось достоверно меньшее количество приступов стенокардии, т.е. такая терапия обладает более выраженной антиангинальной эффективностью по сравнению с атенололом.

О снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на фоне терапии препаратом Тарка свидетельствуют результаты других исследований [8]. Показано, что Тарка улучшает прогноз у пациентов после ИМ, снижая риск ССО на 65% по сравнению с монотерапией ИАПФ (рисунк 2).

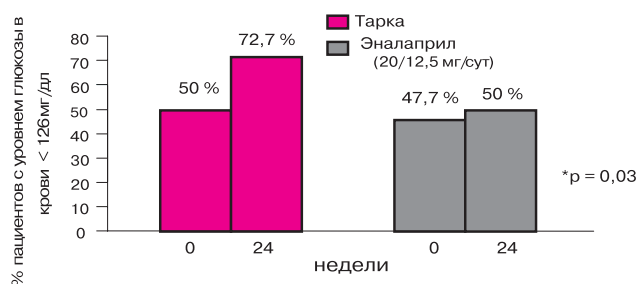


Примечание: * - смерть, повторный ИМ, нестабильная стенокардия, нарушение кровообращения.

Рис. 2 Выживаемость у больных после ИМ без последующих ССО*.

Проведенные исследования свидетельствуют в пользу кардиопротективной эффективности компонентов препарата Тарка. Ретардная форма верапамила (Изоптин® СР) обладает выраженным отрицательным инотропным и хронотропным действиями, в отличие от всех других представителей класса АК, при этом Изоптин® СР в меньшей степени вызывает вазодилатацию. Верапамил не активирует симпатoadренальную систему. В исследовании VAMPHYRE (Verapamil and Amlodipine on autonomic function in Patients with Hypertension at Rest and during Exercise) проанализировано и сопоставлено влияние двух препаратов длительного действия из группы АК: верапамила СР и дигидропиридинового АК амлодипина на симпатическую и парасимпатическую функциональную активность у больных с мягкими и умеренными формами АГ [9]. Оба препарата оказывали в равной мере выраженное антигипертензивное действие. При этом установлено, что амлодипин преимущественно влияет на симпатические эффекты, тогда как верапамил СР в большей мере воздействует на вагальные эффекты. Уровень норадреналина в плазме крови статистически достоверно вырос на 22% на фоне лечения амлодипином, но не изменялся при терапии верапамилом СР. Урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) отмечалось на фоне приема верапамила.

Значение данного наблюдения определяется тем, что хроническое преобладание симпатического звена в равновесии между СНС и блуждающим нервом не только ассоциируется с высокими показателями АД и ЧСС, но и с ПОМ (ГЛЖ), дислипидемией, с нарушениями ритма сердца [10-12]. Преимущества верапамила СР необходимо учитывать в клинической практике. Реализация его изученных свойств благоприятна для больных с коронарной патологией, особенно перенесших острый ИМ. Изоптин® СР оказывает влияние на обратное развитие ГЛЖ. По сводным данным рандомизированных исследований лечение Изоптином® СР приводит к достоверному снижению в среднем на 20% риска развития повторного нефатального ИМ.



Примечание: *p=0,021 по сравнению с исходным значением.

Рис. 3 Эффективность Тарки в обеспечении контроля гликемии у больных АГ и СД-2 [15].

Трандолаприл (Гоптен®), в свою очередь, как и другие ИАПФ, способствует обратному развитию ГЛЖ у больных АГ и значительно улучшает сердечно-сосудистый прогноз. В исследовании TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation) у больных с повышенным и нормальным уровнем АД, перенесших ИМ и имеющих систолическую дисфункцию ЛЖ — фракция выброса $\leq 35\%$, трандолаприл снизил общую смертность на 22% по сравнению с плацебо; терапия этим препаратом сопровождалась увеличением продолжительности жизни на 15,3 месяца или на 27% по сравнению с плацебо [13]. Он замедляет прогрессирование систолической дисфункции ЛЖ до стадии тяжелой сердечной недостаточности; в группе больных с постинфарктной дисфункцией ЛЖ на фоне лечения трандолаприлом мерцание предсердий развивалось значительно реже, чем в контрольной группе. [14].

Таким образом, комбинация трандолаприла и верапамила СР (Тарка) является рациональной и обоснованной у больных АГ + ИБС: верапамил может усиливать кардиопротективное действие трандолаприла, а трандолаприл способен не только обеспечить кардиопротекцию, но и ослабляет кардиодепрессорное действие верапамила, что делает более безопасным его назначение больным с систолической дисфункцией ЛЖ.

Больные АГ, страдающие СД, как и больные ИБС, в соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями, составляют группу очень высокого риска при любой степени повышения АД. Поэтому анализу подходов к лечению АГ у этой категории больных уделяется особенно большое внимание. Учитывая более жесткие требования к целевому уровню АД у пациентов с СД ($< 130/80$ мм рт.ст.), комбинированная антигипертензивная терапия показана абсолютному большинству таких больных. При этом ключевым требованием к антигипертензивному препарату для больных СД, помимо эффективного контроля АД, является позитивное или, по крайней мере, нейтральное действие на метаболические составляющие. В этом плане Тарка представляет особый интерес для лечения таких пациентов. Действительно, оба компонента Тарки яв-

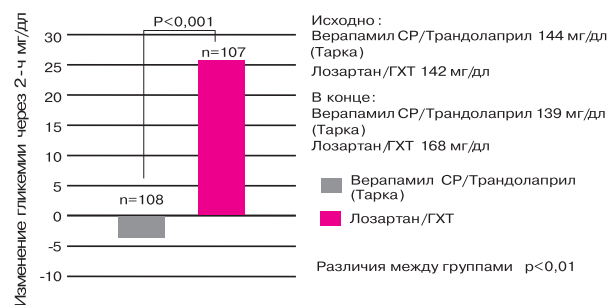


Рис. 4 Изменение уровня гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой при ГТТ на фоне терапии препаратом Тарка по сравнению с комбинацией лозартана с ГХТ.

ляются метаболически нейтральными, при этом трандолаприлу присущи все свойственные ИАПФ позитивные эффекты — уменьшение инсулинорезистентности.

О положительном влиянии Тарки на метаболизм глюкозы у больных АГ с СД 2 типа (СД-2) свидетельствуют результаты исследования группы TRAVEND, в котором сравнивалась эффективность Тарки с одной из наиболее часто используемых комбинаций — эналаприла с ГХТ [15]. Использование комбинации, содержащей ГХТ, привело к повышению уровня гликированного гемоглобина и глюкозы крови. В то же время в группе Тарки подобные негативные эффекты отсутствовали (рисунок 3).

АГ — одно из основных проявлений метаболического синдрома (МС), который ассоциируется с повышенным риском возникновения новых случаев СД и ССО. Поэтому очевидна важность выбора метаболически нейтральной антигипертензивной терапии у этой категории больных.

Изучению влияния комбинированной терапии верапамил СР и трандолаприлом на контроль гликемии у больных с МС было посвящено опубликованное в 2007г многоцентровое, рандомизированное исследование STAR (The Study of Trandolapril/Verapamil SR and Insulin Resistance) [16]. Основная цель исследования STAR заключалась в сравнении влияния двух фиксированных комбинаций: верапамила СР с трандолаприлом (Тарка) и блокатора АТ₁-рецепторов (АРА) лозартана с ГХТ на контроль гликемии у больных АГ с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). Длительность исследования составила 1 год.

Как известно ИАПФ и АРА не оказывают неблагоприятного влияния на гликемический контроль и уменьшают риск развития новых случаев СД у больных АГ. Но необходимы доказательства в пользу безопасности присоединения к препаратам, блокирующим ренин-ангиотензиновую систему (РАС), недигидропиридинового АК или Д.

По результатам исследования проводился анализ первичного конечного исхода, который состоял в изучении изменения уровня гликемии по сравнению с исходными данными при пероральном глю-

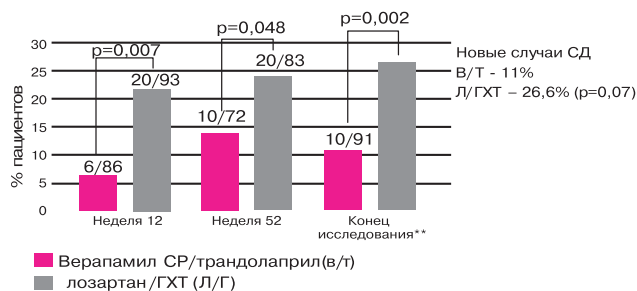


Рис. 5 Частота развития новых случаев СД на фоне комбинированной терапии верапамилом с трандолаприлом и лозартаном с ГХТ.

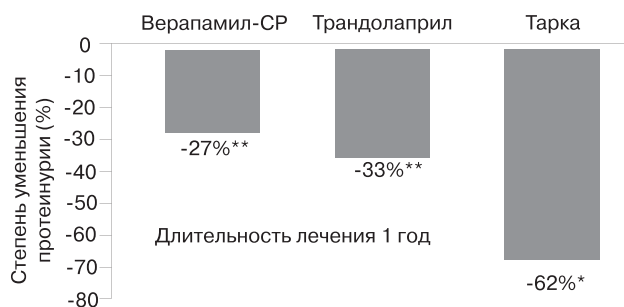
козотолерантном тесте (ГТТ). Полученные результаты свидетельствовали о преимуществе Тарки: достоверно более низкие показатели глюкозы через 2 часа после ГТТ в конце исследования были на фоне лечения этим препаратом по сравнению с показателями на фоне терапии лозартаном и гидрохлортиазидом (рисунок 4).

Обе тактики лечения продемонстрировали равную антигипертензивную эффективность. Вместе с тем к окончанию исследования достоверно более высокая частота возникновения новых случаев СД наблюдалась на фоне лечения лозартаном с гидрохлортиазидом (26,6%) по сравнению с результатами на фоне Тарки (11,0%) (рисунок 5).

Исследование STAR позволило сделать важное для клинической практики заключение: у больных АГ с НТГ с нормальной функцией почек препарат Тарка снижает риск возникновения новых случаев СД по сравнению с комбинированной терапией АРА с Д.

Важно отметить, что препарат Тарка характеризуется хорошей переносимостью, не оказывает неблагоприятного влияния на содержание калия в крови, углеводный и липидный обмен.

Оптимальный выбор антигипертензивного препарата для пациентов с СД должен предусматривать метаболическую нейтральность, а также



Примечание: * $p < 0,001$ — по сравнению с отдельными компонентами; ** - при одинаковых уровнях АД после 1 года терапии.

Рис. 7 Антипротеинурическая эффективность препарата Тарка по сравнению с его компонентами верапамилом СР и трандолаприлом [23].

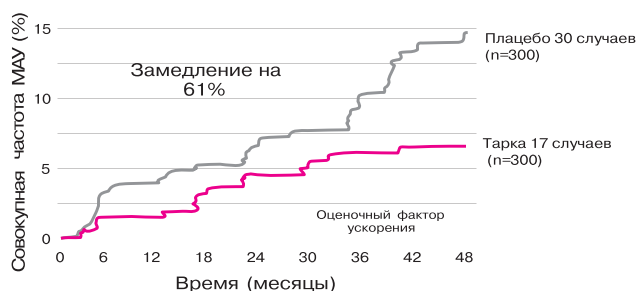


Рис. 6 Частота развития МАУ у больных АГ + СД-2 на фоне лечения препаратом Тарка по сравнению с плацебо.

возможность замедления ухудшения функции почек. Прогрессирующее снижение функции почек наблюдается у одной трети больных СД-2. Хорошо известно, что между тяжестью нефропатии и смертностью при СД существует прямая и выраженная зависимость. У 40-50% больных СД-2 смертельные исходы связаны с сердечно-сосудистой патологией [17,18], что в 3 раза выше, чем в случаях, когда данная патология не сопровождается поражением почек [19]. Поэтому необходимо как можно раньше воздействовать на развитие диабетической нефропатии и способствовать предотвращению нарушения функции почек. Первым клиническим проявлением почечной дисфункции у этой категории больных обычно является микроальбуминурия (МАУ), которая при СД-2 редко является обратимой и обычно у 20-40% больных прогрессирует до выраженной протеинурии [20,21].

Важные данные, обосновывающие терапевтические подходы у больных СД, получены в недавно завершившемся, проспективном, многоцентровом, рандомизированном исследовании BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial). Это первое исследование по оценке первичной профилактики альбуминурии, в т.ч. с помощью комбинированной терапии. Цель исследования — установление способности монотерапии трандолаприлом, верапамилом СР или их комбинации (Тарка) предотвратить развитие МАУ у больных АГ с СД-2 при нормальном функциональном состоянии почек без признаков их повреждения, т.е. при отсутствии МАУ [22].

По результатам трехлетнего лечения включенных в исследование BENEDICT > 1200 больных установлено, что МАУ (≥ 20 мкг/мин) наблюдалась у 6% пациентов, принимавших только трандолаприл, у 5,7%, получавших комбинацию трандолаприл + верапамил СР в сопоставлении с 10% на фоне плацебо, и у 11,9%, лечившихся верапамилом СР. Таким образом, трандолаприл изолированно, или в комбинации с верапамилом СР заметно замедлял ухудшение функции почек, чего не отмечалось на фоне монотерапии верапамилом СР (рисунок 6).

Таким образом, благодаря высокой антигипертензивной эффективности, благоприятным метаболическим эффектам и нефропротективным свойствам, Тарку можно отнести к препаратам выбора для лечения АГ у пациентов с МС и СД.

Нефропротективная эффективность Тарки обусловлена свойствами входящих в ее состав компонентов. Трандолаприл, блокируя неблагоприятные почечные эффекты АТ II, расширяет эфферентные артериолы почечных клубочков, снижает повышенное внутриклубочковое давление, уменьшает альбуминурию, тормозит развитие гломерулосклероза. При этом трандолаприл имеет двойной путь выведения (только 30% препарата выводится через почки, 70% — через печень), обеспечивая высокую безопасность применения у пациентов с нарушенной функцией почек. С другой стороны, недигидропиридиновый АК верапамил СР, в отличие от дигидропиридинов (амлодипин, нифедипин), расширяет не только афферентные, но и эфферентные артериолы почечного клубочка, предупреждая таким образом повышение внутриклубочкового гидравлического давления.

Экспериментальные и клинические исследования дают основания для суждения о нефропротективной эффективности препарата Тарка: обнаружено, что этот комбинированный препарат уменьшает протеинурию при СД-2 в большей степени, чем каждый из монокомпонентов в отдельности вне зависимости от снижения уровня АД [23] (рисунок 7).

Способность препарата Тарка обеспечивать нефропротекцию позволяет использовать этот препарат не только у больных с диабетической нефропатией, но и при хронических заболеваниях почек разной этиологии.

Интерес представляют результаты проспективного, рандомизированного исследования группы PROCOPA, в котором наблюдались пациенты с АГ (АД >130/85 мм рт.ст.) на фоне первичной почечной

патологии с протеинурией > 1 г/сут. и клиренсом креатинина > 50 мл/мин [24]. Были сопоставлены эффекты терапии препаратами из различных классов: атенолол, верапамил, трандолаприл и комбинации верапамила с трандолаприлом. Снижение АД во всех группах было достоверно сопоставимым с достижением целевого для данной категории больных уровня АД <125/75 мм рт.ст. Вместе с тем, только в группе больных, получавших трандолаприл или фиксированную комбинацию верапамила и трандолаприла (препарат Тарка), произошло значительное снижение протеинурии на 40,2% и 48,5%, соответственно, тогда как на фоне первых двух указанных препаратов этот показатель был в пределах 1,6-6,2%. Таким образом, данная комбинация обладает выраженным антипротеинурическим эффектом, который не зависит от степени снижения АД.

Представленные результаты исследований по изучению нефропротективных эффектов комбинации верапамила СР и трандолаприла позволяют заключить, что этот препарат не только эффективно контролирует уровень АД, но и ведет к аддитивному антипротеинурическому эффекту у больных с диабетической и недиабетической нефропатией, что способствует замедлению прогрессирования поражения почек с развитием хронической почечной недостаточности.

Полученные в последние годы данные расширяют информационную базу доказательной медицины и обосновывают важность применения рациональной комбинированной терапии, в частности комбинации верапамила СР и трандолаприла (Тарка) для достижения целевых уровней АД, что особенно важно при сочетании АГ с ИБС, СД, при наличии поражения почек. Органопротективные свойства препарата Тарка служат залогом успеха в профилактике неблагоприятных исходов у этой категории больных АГ, относящихся к группе высокого сердечно-сосудистого риска.

Литература

1. Zannad F, Matzinger A, Larche J. Trough/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *AJH* 1996; 9: 633-43.
2. Messerli F, Frishman WH, Elliot WJ for the Trandolapril Study Group. Effects of verapamil and trandolapril in the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 633-43.
3. Conzalez RF, de la Figuera M, Rodriguez GAS. Duration of Trandolapril antihypertensive effects after 24 and 48 hours from the last dose THOR study. *Clin Drug Invest* 1999; 17 (1): 43-50.
4. Viskoper Rg, Compagnone D, Dies R, Zilles P. Verapamil and trandolapril alone and in fixed combination in moderate essential hypertension: a multicenter, double-masked study. *Current Ther Res* 1997; 58 (6): 331-42.
5. Viskoper Rg, Compagnone D, Dies R, Zilles P. Verapamil and trandolapril alone and in fixed combination on 24-hour ambulatory blood pressure profiles of patients with moderate essential hypertension. *Current Ther Res* 1997; 58 (6): 343-51.
6. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-16.
7. Hennekens CH, Albert CM, Godfried SL, et al. Adjunctive drug therapy for acute myocardial infarction — evidence from clinical trials. *N Eng J Med* 1996; 335: 1660-7.
8. Hansen JF, Hagerup L, Sigurd B, et al. Cardiac event rates after acute myocardial infarction in patient treated with verapamil and trandolapril versus trandolapril alone. *Am L Cardiol* 1997; 79: 738-41.
9. Lefrandt JD, Heitmann J, Sevre K, et al. The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE Study. *AJH* 2001; 14: 1083-9.
10. Marcus R, Krause L, Weder AB, et al. Sex-specific determinants of increased left ventricular mass in the Tecumseh Blood Pressure Study. *Circulation* 1994; 90: 928-36.
11. Palatini P, Julius S. Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological considerations. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (Suppl 1): S19-27.

12. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death: Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85: 177-91.
13. Torp-Pedersen C and Kober L for the TRACE Study Group. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 354: 9-12.
14. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
15. Fernandez R, Puig JG, Rodriguez-Perez JC, et al. Effects of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomized, double-blind study. *J Human Hypertens* 2001; 15: 849-56.
16. Bakris G, Molith M, Hewkin N, et al. Differences in glucose tolerance between fixed dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592-7.
17. Eurich DT, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA. Reduced mortality associated with the use of ACE inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1330-4.
18. Parving HH, Mauer M, Ritz E. Diabetic nephropathy. In: Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's The kidney*. 7th ed. Vol. 2. Philadelphia: Saunders 2004: 1777-818.
19. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225-32.
20. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356-60.
21. Nelson RG, Knowler WC, Prettitt DJ, et al. Assessing risk of overt nephropathy in diabetic patients from albumin excretion in untimed urine specimens. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1761-5.
22. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing Microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2004; 351 (19): 1941-51.
23. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, Mc Mahon FY. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54 (4): 1283-9.
24. The PROCOPA study Group. Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: a randomised double-blind trial. *J Hypertens* 2002; 20: 729-37.

Поступила 15/06-2007

Пейсмекерные f-каналы миоцитов синусового узла, как новая терапевтическая мишень для снижения частоты сердечных сокращений

Е.И. Асташкин, М.Г. Глезер

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

Pace-maker f-channels of sinus node myocytes as a new therapeutic target for heart rate reduction

E.I. Astashkin, M.G. Glezer

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

Контроль пейсмекерной активности сердца осуществляется высоко специализированными миоцитами синусового узла (СУ) и тесно связан с функциональной активностью f-каналов, через которые протекает I_f ток, переносимый катионами Na^+ и K^+ в цитоплазму клеток. Активация f-каналов происходит при гиперполяризации плазматических мембран пейсмекерных клеток в области диастолических значений мембранного потенциала. Экспериментально продемонстрировано участие I_f тока в запуске процесса медленной диастолической деполяризации (ДД), а также в регуляции скорости протекания этого процесса под влиянием эндогенных нейромедиаторов и экзогенных химических агентов. Снижение количества открытых f-каналов уменьшает величину I_f тока, тормозит скорость ДД и увеличивает время достижения пороговых значений мембранного потенциала. Это обуславливает снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Величина I_f тока контролируется также в результате прямого связывания с белками f-каналов циклического аденозинмонофосфата, уровень которого в цитоплазме миоцитов СУ изменяется под влиянием нейромедиаторов вегетативной нервной системы (ВНС); с помощью этого механизма ВНС регулирует ЧСС в физиологических условиях. Поиск химических агентов, избирательно влияющих на f-каналы, привел к созданию инновационного лекарственного препарата ивабрадина (Кораксан®), используемого для лечения стенокардии у пациентов с синусовым ритмом. Препарат снижает ЧСС за счет снижения I_f тока и увеличения продолжительности ДД. Уникальной особенностью ивабрадина служит отсутствие его влияния на другие виды ионных каналов.

Ключевые слова: пейсмекерная активность, синусовый узел, f-каналы, I_f ток, ивабрадин, частота сердечных сокращений, лечение стенокардии.

Heart pace-maker activity is controlled by highly specialized sinus node (SN) myocytes. This control is linked to functional activity of f-channels providing Na^+ and K^+ I_f current. F-channels are activated by plasmatic membrane hyperpolarization in pace-maker cells, at diastolic values of membrane potential. Recent experiments have demonstrated that I_f current activates slow diastolic depolarization (DD) and regulates the rate of this process, together with endogenous neuromediators and exogenous chemical agents. Decrease in the quantity of open f-channels reduces I_f current, DD rate and increases threshold membrane potential time. As the result, heart rate (HR) decreases. I_f current is also controlled by cAMP binding to f-channel proteins. cAMP level in SN myocyte cytoplasm is influenced by autonomous nervous system (ANS) neuromediators. This is the mechanism for ANS regulation of HR in physiological settings. Search for chemical agents selectively targeting f-channels resulted in the development of a new medication, ivabradine (Coraxan®), which is used for angina treatment in patients with sinus rhythm. The medication decreases HR by I_f current reduction and DD time increase. Importantly, ivabradine does not affect other ion channels.

Key words: Pace-maker activity, sinus node, f-channels, I_f current, ivabradine, heart rate, angina treatment.

Введение

Самопроизвольные сокращения сердца на протяжении всей жизни человека возникают в результате спонтанной электрической активности миоцитов, локализованных в синусовом узле (СУ), расположенном в правом предсердии [3]. Электрические токи через плазматическую мембрану таких миоцитов (пейсмекерных клеток) обусловлены транспортом катионов Na^+ , K^+ и Ca^{2+} по селективным ионным каналам. Характерным свойством пейсмекерных клеток является их способность без внешних воздействий, спонтанно, с определенной частотой генерировать потенциалы действия (ПД), которые распространяются по сердцу и определяют ритм его сокращений. В основе этой способности лежит активность разных типов ионных каналов, ответственных за формирование особой фазы изменений мембранного потенциала (МП) – фазы медленной деполяризации. Эта фаза совпадает во времени с развитием диастолы и происходит при значениях МП, регистрируемых в этот период. По этой причине ее также часто называют фазой медленной диастолической деполяризации (ДД). Фаза ДД начинается в конце ПД и длится до тех пор, пока значения МП не достигают некоторого порога, с которого возникает новый ПД [2]. Таким образом, именно медленная ДД, представляющая собой один из видов электрической нестабильности наружных мембран пейсмекерных клеток, ответственна за спонтанное возникновение ПД [7]. Возникновение и развитие ДД обусловлены скоординированной активностью ионных каналов разных видов [3,4,11], тесно связаны с работой электрогенного $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменника сарколеммы миоцитов СУ и выходом ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума [5]. Однако ведущая роль в запуске медленной ДД и регуляции начальной скорости ее развития принадлежит ионному току, который переносится Na^+ и K^+ по так называемым f-каналам в цитоплазму клеток при гиперполяризации мембраны [1,2,6].

Целью обзора является анализ структуры и свойств f-каналов, а также механизмов, участвующих в формировании и развитии фазы медленной ДД. Особое внимание будет уделено механизму действия ивабрадина – первого инновационного препарата, избирательно снижающего активность f-каналов, который не оказывает существенного влияния на другие типы ионных каналов, принимающих участие в возникновении и развитии ПД, а также контролирующих сократимость кардиомиоцитов (КМЦ).

Некоторые электрофизиологические особенности клеток сердца

Клетки сердца условно можно разделить на три группы:

- КМЦ, специализирующиеся на сокращении;
- клетки СУ и проводящей системы сердца, спонтанно генерирующие ПД и способные к самопроизвольному сокращению;

• электроневозбудимые клетки соединительной ткани.

КМЦ характеризуются несколькими фундаментальными электрофизиологическими (ЭФ) явлениями: автоматизмом, проводимостью, возбудимостью и сократимостью.

Автоматизм сердца – самопроизвольное сокращение сердца, которое происходит без внешних управляющих воздействий. В основе автоматизма сердца в физиологических условиях лежит спонтанное возникновение ПД в пейсмекерных клетках СУ. Как указывалось, автоматизм сердца неразрывно связан с фазой спонтанной медленной ДД, которая выступает как главный отличительный признак пейсмекерных клеток, способных самостоятельно, самопроизвольно генерировать ПД и сокращаться.

Проводимость – распространение ПД, возникшего в пейсмекерных клетках СУ, по всему сердцу, в т.ч. с помощью высоко специализированной проводящей системы.

Возбудимость – возникновение ПД в покоящихся КМЦ в ответ на волну возбуждения.

Сократимость – способность КМЦ к сокращению.

В основе ЭФ процессов лежит направленный перенос зарядов через плазматическую мембрану клеток сердца. Возникновение трансмембранных токов происходит в результате пассивного, не требующего затрат энергии, в частности расхода аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ-АТР), транспорта ионов (диффузия) через биологические мембраны. Этот транспорт может происходить по нескольким механизмам:

- растворение и диффузия гидрофобного иона в липидной фазе мембраны;
- по ионным каналам (водным порам), стенки которых выстланы белками, определяющими свойства каналов;
- с помощью белковых молекул переносчиков.

В клетках сердца транспорт ионов происходит, главным образом, по двум последним механизмам. Основные токи через мембраны клеток сердца связаны с транспортом катионов K^+ , Na^+ и Ca^{2+} . При этом каждый ионный ток (I_K , I_{Na} , I_{Ca} и т.д.) складывается из суммы соответствующих токов, протекающих по множеству «одиночных каналов», тождественных между собой по своей структуре, селективности и механизму регуляции.

Движущей силой для пассивного транспорта ионов через мембрану является электрохимический потенциал, состоящий из двух компонентов – концентрационного градиента ионов (разности их концентраций с внешней и внутренней стороны мембраны) и трансмембранной разности электрических потенциалов.

Концентрационный градиент обеспечивается работой ионных насосов, которые осуществляют активный АТР-зависимый транспорт ионов против их

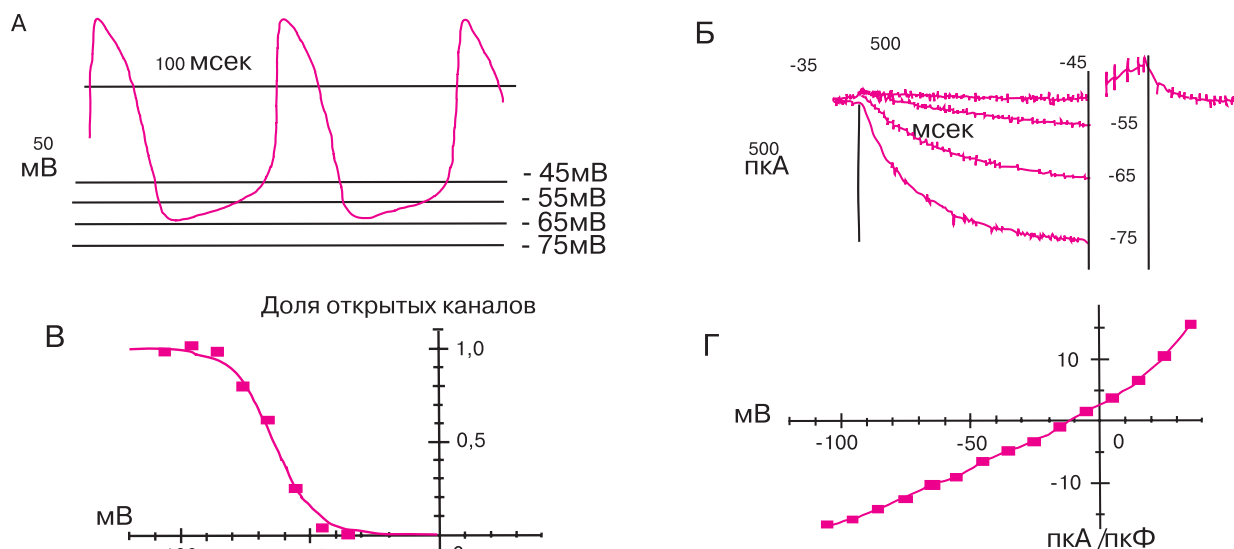


Рис. 1 (А,Б,В,Г) Характеристики тока, протекающего по f-каналам в клетках СУ.

- А. Спонтанная электрическая активность миоцитов СУ (пейсмекерных клеток). Указаны значения МП, при которых происходит фаза медленной ДД.
- Б. I_f -токи, зарегистрированные в пейсмекерных клетках при ступенчатой гиперполяризации МП от -45 до -75 мВ. Эти же значения МП указаны на рис. 1А, т.е. I_f -ток активируется в области диастолических значений МП.
- В. Кривая активации f-каналов в зависимости от приложенных МП. При МП равном -100 мВ все каналы переходят в открытое состояние.
- Г. Вольт-амперная характеристика I_f -тока, полученная на изолированной пейсмекерной клетке СУ. При построении кривой была учтена емкость плазматической мембраны. ПР равен ~ -15 мВ, что отражает смешанную природу I_f -тока, который переносится ионами Na^+ и K^+ [2].

электрохимических градиентов. В КМЦ описано существование Na^+/K^+ - насоса (Na-K-АТФ-азы) и Ca^{2+} - насоса сарколеммы, а также Ca^{2+} - насоса саркоплазматического ретикулума (Са-АТФ-азы), которые используют энергию АТФ для формирования и поддержания соответствующих ионных градиентов.

Транспорт ионов по ионным каналам — электрогенен. Это значит, что в результате движения через мембрану ионов возникает разность электрических потенциалов, которой изначально не было. Если же разность потенциалов уже существует, то ее величина влияет на движение ионов. При больших значениях МП за счет энергии разности электрических потенциалов может происходить движение ионов одного вида даже против собственного концентрационного градиента.

При переносе в цитоплазму клеток катионов Na^+ или Ca^{2+} , МП изменяется от отрицательных до более положительных значений (например, от -80 до +20 мВ), т.е. происходит деполяризация наружной мембраны.

При транспорте K^+ из клеток наружу на пике ПД величина МП становится более электроотрицательной и изменяется от +40 мВ до -70 мВ, т.е. плазматическая мембрана реполяризуется.

При достижении МП больших отрицательных значений (-60 или -80 мВ) говорят о гиперполяризации мембраны.

Помимо движущей силы для возникновения тока по ионным каналам необходим переход канала в открытое состояние. Каналы открываются или

закрываются в результате изменения МП или при воздействии химических агентов. Некоторые каналы (например, для ионов Na^+ , K^+ и Ca^{2+}) переходят в открытое состояние в том случае, когда МП становится более положительным относительно исходного уровня, т.е. при деполяризации; другие каналы, например, f-каналы — когда МП становится более отрицательным, т.е. при гиперполяризации. Такие потенциал-зависимые каналы описаны в электровозбудимых клетках, например, мышечных и нервных. Потенциал-независимые каналы, которые преобладают в «электронеувозбудимых» клетках, например, клетки крови, печени, соединительной ткани, эндотелиальные и др., не активируются МП, т.е. не переходят в открытое состояние при изменении МП. Они открываются в результате воздействия нейромедиаторов, гормонов, цитокинов, вторичных мессенджеров и других агентов. Отношение доли ионных каналов одного типа, которая открыта в данный момент времени, ко всему их количеству называется «вероятностью нахождения этих каналов в открытом состоянии» (P_0). Чем больше значение P_0 , тем больше величина «проводимости» для данного тока (ток на единицу движущей силы) и меньше сопротивление мембраны [7].

Концентрационные и электрические градиенты через мембрану имеют противоположное направление. В состоянии равновесия эти градиенты уравновешивают друг друга. В этих условиях суммарный поток ионов в клетку и из клетки равен нулю. Величина МП, при которой устанавливается подобное равнове-

сие, получила наименование «равновесный потенциал». Каждый вид ионов имеет свой равновесный потенциал (E): E_K — равновесный потенциал для K^+ , E_{Ca} — для Ca^{2+} и т.д. Движущая сила для переноса через мембрану данного вида иона задается разницей между текущими значениями МП (E_M) и E_K , E_{Na} , E_{Ca} . Ток направлен внутрь клетки, если его движущая сила отрицательная, ($E_M - E_K < 0$), и наружу — если его движущая сила положительная ($E_M - E_K > 0$).

Таким образом, каждый ионный ток через мембрану меняет свое направление на противоположное (реверсирует) при величине МП отличного в ту или другую сторону от мембранного «потенциала реверсии» (ПР) для данного тока. При ПР ток через мембрану равен нулю; ПР для тока, который переносится одним видом катионов, равен равновесному потенциалу для этого иона. Если ток переносится двумя разными катионами, его ПР будет расположен между равновесными потенциалами для каждого типа катиона.

В клетках млекопитающих равновесный потенциал ионов K^+ отрицателен (~ -95 мВ). Движущая сила для ионов K^+ , например, при E_M , который равен -70 мВ, составляет $E_M - E_K = [-70 \text{ мВ} - (-95 \text{ мВ})] = +25$ мВ, т.е. K^+ ток направлен наружу, что и делает внутреннюю сторону мембраны более электроотрицательной (реполяризованной). Na^+ и Ca^{2+} ионы имеют положительные равновесные потенциалы ($> +70$ мВ), следовательно, переход каналов, проницаемых для каждого из этих ионов, в открытое состояние приводит к возникновению тока, переносимого ионами Na^+ или Ca^{2+} внутрь клеток, что сопровождается деполяризацией плазматической мембраны.

ПД в одиночных изолированных КМЦ, локализованных в разных отделах сердца, характеризуется разной формой, длительностью, скоростью и наличием различных фаз в изменениях разности потенциалов на сарколемме. Столь большое разнообразие регистрируемых параметров отражает активность разных типов ионных каналов и протекающих по этим каналам различных ионных токов, которые активируются при формировании ПД [8].

КМЦ, специализирующиеся на сократительной активности, имеют, так называемый потенциал покоя (ПП), который представляет разность электрических потенциалов через плазматическую мембрану в состоянии покоя. ПП возникает в результате высокой проницаемости мембран этих клеток для K^+ . ПП имеет отрицательное значение -80 мВ, которое поддерживается большим K^+ током (I_K) из клеток. В связи с этим сопротивление мембраны в этот момент времени низкое, что способствует созданию условий, при которых МП остается неизменным во времени. Действительно, ПП клеток миокарда не меняется до тех пор, пока этих клеток не достигнет волна деполяризации, запускаемая в клетках СУ, в которых ПД возникает спонтанно и периодически, а затем распространяются по всему

сердцу. При регистрации электрической активности пейсмекерных клеток СУ выявлен ряд отличительных признаков:

- в пейсмекерных клетках отсутствует фаза ПП, вместо которой наблюдается фаза медленной ДД
- фаза ДД совпадает по времени с диастолой сердца
- эта фаза наблюдается при диастолических значениях МП

Сопротивление плазматической мембраны этих клеток в фазу ДД в ~ 30 раз более высокое по сравнению с КМЦ [8]. В результате этого возникает электрическая нестабильность МП, когда небольшой ток приводит к существенным изменениям разности электрических потенциалов, в соответствии с законом Ома:

(небольшой ток) $\cdot$ (большое сопротивление) = большое изменение МП.

В основе сократительной активности сердца лежит сопряжение между электрическими процессами, протекающими в плазматической мембране, и сократительными элементами цитоплазмы КМЦ. В результате деполяризации сарколеммы происходит активация потенциал регулируемых Ca^{2+} каналов L-типа (VOC Ca^{2+} каналы L-типа), что приводит к поступлению относительно небольшого количества ионов Ca^{2+} из внеклеточной среды в цитоплазму клеток. Эти ионы Ca^{2+} выполняют роль триггера, запускающего массовый выход ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. Именно ионы Ca^{2+} , освободившиеся из данного внутриклеточного хранилища, участвуют в акте мышечного сокращения [9].

Подводя итог, можно заключить, что электрический цикл сердца сводится по существу к последовательным изменениям проводимости мембраны для определенных видов ионов. В свою очередь, перевод различных типов ионных каналов в открытое или закрытое состояния регулируется величиной и поляризованностью МП в данный момент времени.

Пейсмекерная активность сердца и f-каналы

В основе самопроизвольного сокращения КМЦ, расположенных в СУ, лежит спонтанное возникновение с определенной частотой ПД, распространение которых по всему сердцу задает ритм сердечных сокращений. Частота возникновения ПД зависит от скорости развития фазы ДД, т.е. от тангенса угла наклона начального этапа этой фазы, и от того, когда МП достигнет определенного значения, с которого начнется новый ПД. Полагают, что за возникновение фазы ДД ответственный ток, протекающий по f-каналам — I_f ток [1,2,6,8,11,12]. Высоко специализированные f-каналы (funny channels — странные, необычные каналы) получили свое название благодаря особым свойствам [1,10,11].

Основные характеристики I_f тока, протекающего по f-каналам в пейсмекерных клетках СУ, представлены на рисунке 1.

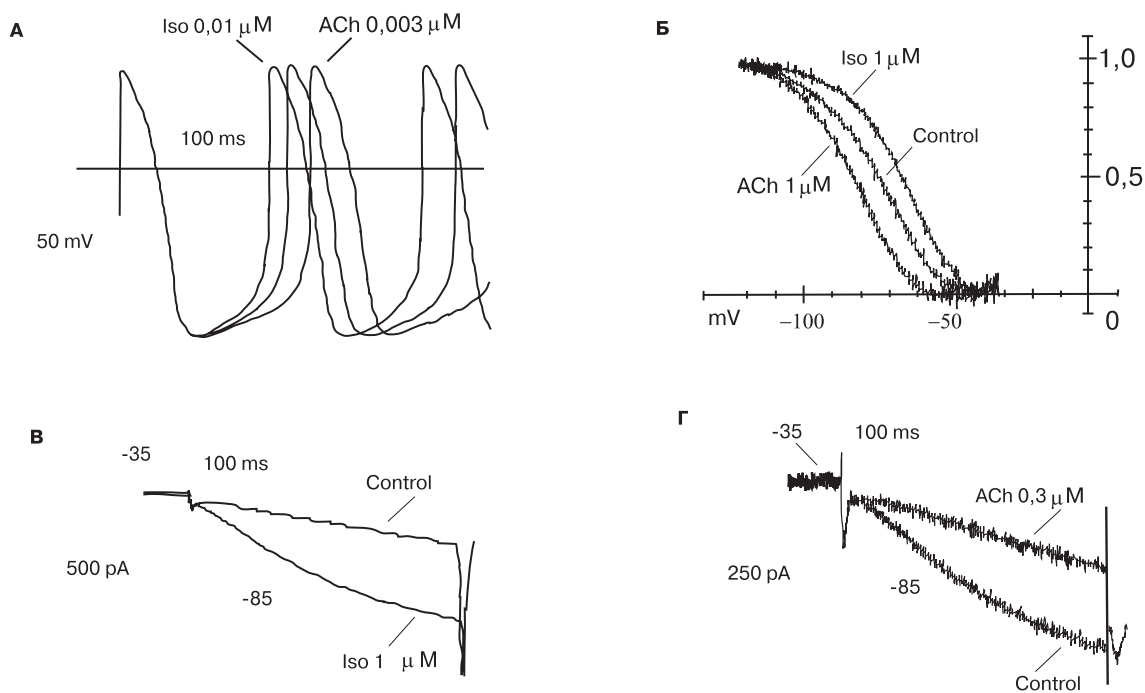


Рис. 2 (А,Б,В,Г) Регуляция электрической активности клеток СУ под влиянием нейромедиаторов ВНС связана с I_f -током [10].

А. 0,01 мкМ изопrenalина (Iso) ускоряет, а 0,003 мкМ ацетилхолина (ACh) тормозит спонтанную электрическую активность изолированной пейсмекерной клетки СУ в результате изменения скорости ДД. Следует отметить, что амплитуда, вид и длительность ПД под влиянием нейромедиаторов не изменяются.

Б. Влияние 1 мкМ изопrenalина (Iso) и 1 мкМ ацетилхолина (ACh) на кривую активации I_f -тока, определенную по изменению скорости тока при фиксированных значениях потенциалов на плазматической мембране. Iso смещает кривую в область более положительных значений МП, а ACh - в область более отрицательных значений МП.

В. Изопrenalин (1 мкМ) увеличивает скорость и амплитуду I_f -тока при МП, равным -85 мВ.

Г. Ацетилхолин (0,3 мкМ) уменьшает скорость и амплитуду I_f -тока при -85 мВ. Изменения, описанные на рис. 2Б, 2В и 2Г, ответственны за изменение скорости и длительности ДД, которые представлены на рис. 2А.

Установлено, что:

- f -каналы переходят в открытое состояние при гиперполяризации плазматической мембраны, когда значения МП становятся меньше пороговой величины для этих каналов, т.е. при -45 мВ и более электроотрицательных потенциалах (рисунки 1 А и Б);

- в специально созданных лабораторных условиях переход всех f -каналов в открытое состояние происходит при МП, равном ~ -100 мВ (рисунок 1В);

- I_f ток направлен внутрь клеток (рисунок 1 Б) и переносится ионами Na^+ и K^+ (рисунок 1 Г);

- благодаря участию двух видов катионов в I_f -токе, его ПР находится между -10 и -20 мВ (рисунок 1 Г);

- I_f ток характеризуется медленной активацией и кинетикой — при МП -85 мВ константа времени активации канала составляет ~ 500 мсек;

- I_f ток имеет очень маленькую амплитуду (рисунок 1 Б);

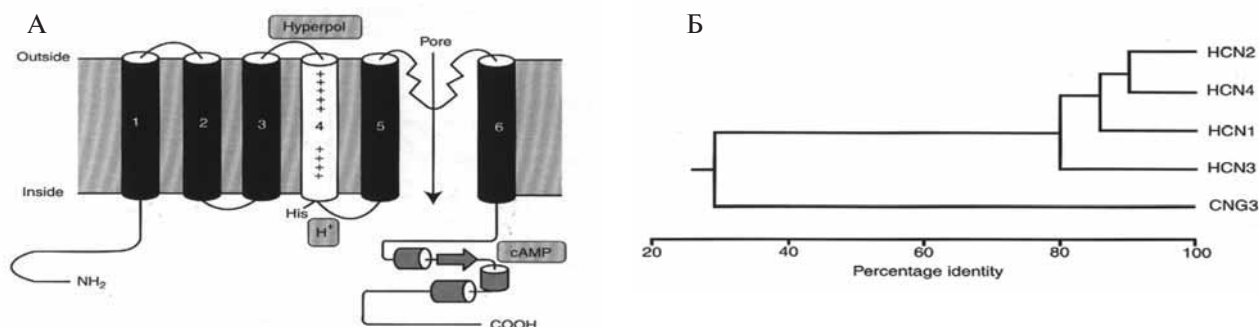
- I_f ток регулируется изменением внутриклеточной концентрации циклического аденозин-3',5'- монофосфата (цАМФ), который напрямую связывается с белками f -канала [1,2,6,8,10,11].

Следует отметить, что I_f ток выступает в качестве ЭФ маркера клеток сердца, обладающих автоматизмом. Действительно, I_f ток был обнаружен во всех

спонтанно сокращающихся клетках сердца млекопитающих, начиная от СУ и кончая клетками атриовентрикулярного узла, пучка Гиса и волокон Пуркинье [8]. Однако, f -каналы экспрессируются, в основном, в СУ, на периферии которого их плотность особенно высока. В плазматических мембранах f -каналы локализованы в высоко специализированных липидных доменах (lipid rafts), отличающихся по своему составу и свойствам от остального липидного бислоя. В этих доменах происходит регуляция активности f -каналов цАМФ и другими химическими соединениями [13].

Регуляция I_f тока и частоты сердечных сокращений (ЧСС) медиаторами автономной нервной системы

При изучении механизма действия нейромедиаторов вегетативной нервной системы (ВНС) на ЧСС были получены результаты, свидетельствующие о ключевой роли I_f тока в регуляции этого процесса. Адреналин и его аналоги увеличивают I_f ток и соответственно ЧСС [1,2] (рисунок 2). Это обусловлено увеличением вероятности нахождения f -каналов в открытом состоянии, что отражается в смещении кривой зависимости величины I_f тока от приложенного потенциала в область более положительных значений МП (рисунок 2 В). Другими словами, при концентрации изопrenalина 1 мкмоль/л зависимость доли открытых f -каналов от МП смещается ~ на 13 мВ вправо



Примечание: (а) Мономерный белок f-канала состоит из шести трансмембранных доменов (S1-S6). Нативный канал, по-видимому, представляет собой тетрамерный ансамбль, который может включать гетеромерную смесь различных изоформ HCN-белков. В состав S4 домена входят положительно заряженные аминокислоты, формирующие сенсорный датчик МП; при деполяризации этот домен способен смещаться относительно плоскости мембраны наружу. Пептидная петля между S5-S6 доменами участвует в образовании поры f-канала. Недалеко от внутриклеточного С-конца молекулы находится домен, связывающий циклические нуклеотиды, который при связывании с цАМФ активирует канал. Гистидин (His321) на S4 домене реагирует на изменение внутриклеточного рН и при ацидозе ингибирует переход f-канала в открытое состояние [8]; (б) показана идентичность различных изоформ HCN-белков в %. Для сравнения приведена топология 3-изоформы белка канала, регулируемого циклическими нуклеотидами (CNG3).

Рис. 3. Схема структуры белка f-канала (HCN канал)[6].

(рисунок 2 Б). Подобное смещение при диастолических значениях МП сопровождается увеличением I_f тока (рисунок 2 В). В результате процесс ДД ускоряется и порог, с которого начинается ПД, достигается быстрее, что приводит к увеличению ЧСС (рисунок 2 А). Таков механизм положительного хронотропного действия симпатических стимулов [1,2,6,10].

Изменение ЧСС при активации парасимпатической системы связано с влиянием ацетилхолина на величину I_f тока, которое прямо противоположно эффекту адреналина (рисунок 2). Этот нейромедиатор снижает величину I_f тока (рисунок 2 Г), кривая активации f-каналов смещается влево, т.е. в область более электроотрицательных значений МП (рисунок 2 Б). Таким образом, при действии ацетилхолина падает скорость ДД и тормозится ЧСС (рисунок 2 А) [10].

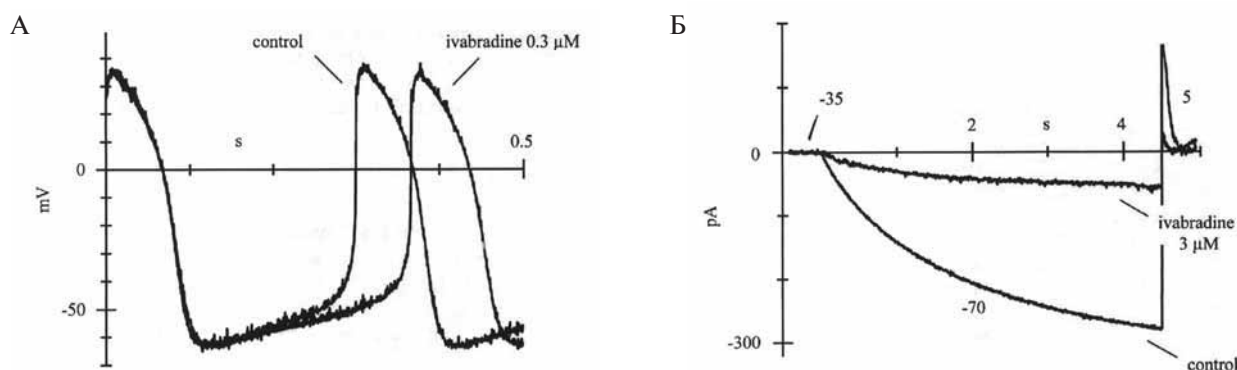
Изучение молекулярных механизмов, ответственных за действие адреналина и ацетилхолина, позволило установить связь описанных выше эффектов нейромедиаторов с системой цАМФ. В результате взаимодействия адреналина с β -адренорецепторами, экспрессированными на поверхности пейсмекерных клеток, происходит активация аденилатциклазы и увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ, который непосредственно связывается с белком f-канала и увеличивает I_f ток. Напротив, ацетилхолин в низких концентрациях (от 3 до 30 нМ), снижает активность аденилатциклазы, уменьшает внутриклеточную концентрацию цАМФ, что приводит к падению величины I_f тока и торможению ЧСС. В концентрациях в 30-40 раз более высоких ацетилхолин действует по принципиально другому механизму, активируя K^+ каналы, по которым течет наружу направленный калиевый реполярирующий ток ($I_{K,Ach}$).

Позже были выявлены аминокислотные последовательности в белках, формирующих f-каналы, ответственные за прямое связывание цАМФ с белком канала (рисунок 3) [14-16]. Это принципиально отли-

чает регуляцию активности f-каналов от регуляции других видов ионных каналов, например кальциевых. В классических случаях цАМФ регулирует активность ионных каналов вследствие их фосфорилирования цАМФ-зависимой протеин киназой.

Молекулярная структура f-каналов

Молекулярной основой f-каналов является семейство белков, известных под названием белков HCN (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated) каналов, т.е. каналов активируемых гиперполяризацией и регулируемых циклическими нуклеотидами. Эти белки были клонированы [14-17]. Идентифицировано четыре изоформы HCN1-4 белков [15]. Однако роль и вклад каждой изоформы HCN белков в гетеротетрамерную структуру f-каналов и генерацию I_f тока в клетках СУ человека долго оставались неизвестными. В клетках разных отделов сердца человека была обнаружена экспрессия двух изоформ белков: hHCN4 и hHCN2. В 2007г с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-PCR) было установлено, что в клетках СУ изоформа hHCN4 преобладает над изоформами hHCN2 и hHCN1 и, по-видимому, вносит основной вклад в формирование f-каналов [12] и регуляцию ЧСС. Подтверждением этому может служить описание случаев синусовой брадикардии у некоторых родственников большой итальянской семьи, которые имели мутацию гена hHCN4 в клетках СУ [19]. Следует отметить, что HCN4 является также доминантной изоформой, экспрессированной в СУ у кроликов [18], мышей [20] и собак [21]. Оказалось, что эмбрионы мышей, у которых нет HCN4 каналов, нежизнеспособны и погибают в десятидневном возрасте. До гибели у этих эмбрионов отмечали снижение величины I_f тока в пейсмекерных клетках в среднем на 85%, а также резкое замедление ЧСС [22]. В то же время, у мышей, нокаутированных по HCN2, проявлялась только синусовая аритмия, которая не сопровождалась бра-



Примечание: А - по оси абсцисс (время в сек); по ординате - МП (в мВ). Б - по оси абсцисс (время в сек); по ординате - I_f ток (в пА).

Рис. 4 Влияние ивабрадина (0,3 мкМ) на скорость и длительность ДД (А), а также на I_f ток (3 мкМ) в одиночной пейсмекерной клетке СУ кролика (Б) [32].

дикардией или существенными изменениями в регуляции ЧСС со стороны ВНС [23]. Таким образом, HCN4 изоформа белка f-каналов, по-видимому, играет важнейшую роль в генерации пейсмекерной активности сердца в клетках СУ.

Фармакологическая регуляция I_f тока как эффективный терапевтический подход для лечения стенокардии

Снижение ЧСС является одним из основных направлений лечения стенокардии напряжения, т.к. уменьшение потребности сердца в кислороде обеспечивает снижение или предупреждение ишемии миокарда. В идеале лекарственный препарат, тормозящий ЧСС, не должен влиять на другие функции сердца, например, такие как сократимость сердца или проводимость. Однако, несмотря на то, что механизмы хронотропного и инотропного действий анатомически и функционально в сердце разделены, избирательное снижение ЧСС без отрицательного инотропного эффекта с помощью применяемых в настоящее время лекарственных препаратов: β-адреноблокаторы (β-АБ), недигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) невозможно. Это обусловлено неспособностью указанных препаратов селективно воздействовать на механизмы, контролирующие ЧСС. Подобное противоречие было преодолено, когда удалось создать ивабрадин — химическое соединение, которое избирательно влияет на I_f ток [27,28].

По своей структуре ивабрадин (S16257, Прокоралан, Кораксан®, Лаборатории Сервье, Франция) является производным бензазепина — (3-(3-(((7S)-3,4-диметоксибицикло[4,2,0]окта-1,3,5-триен-7-ил)метиламино)пропил)-1,3,4,5-тетрагидро-7,8-диметокси-2Н-бензазепин-2-один, гидрохлорид) [26].

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что ивабрадин специфически тормозит только I_f ток и, тем самым, уменьшает ЧСС в покое и при физической нагрузке. Отрицательный хронотропный эффект ивабрадина наблюдается в отсутствие инотропного или дромотропного эффектов [24]. Важно, что в фармакологических дозах ивабрадин не влиял на интервал QT [25]. Важным следствием подобных экспериментов было не только выясне-

ние механизма действия ивабрадина, но и получение ответов на два принципиальных вопроса — какую роль в запуске и регуляции ДД играет I_f ток, а также какова связь между I_f током и ЧСС. Антиангинальная и антиишемическая эффективность ивабрадина была продемонстрирована у пациентов со стабильной стенокардией [29,30].

Механизм действия ивабрадина на f-каналы

На различных экспериментальных моделях было показано, что ивабрадин ингибирует I_f ток концентрационно зависимым образом. Это удлиняет фазу ДД и, как следствие, время достижения порога, с которого возникает новый ПД (рисунок 4 А, Б). Соответственно, чем медленнее происходит ДД, тем реже возникают ПД, тем меньше становится ЧСС [27,31,32]. Таким образом, прямым ЭФ подавления активности f-каналов при действии ивабрадина является уменьшение частоты возникновения ПД в пейсмекерных клетках СУ, что приводит к снижению ЧСС (рисунок 4 А).

Установлено, что концентрация ивабрадина, вызывающая 50% ингибирующий эффект (IC₅₀) нативного I_f тока в изолированных пейсмекерных клетках СУ кроликов, равна 2,8 мкМ [26] и 1,5 мкМ [32]. На овариальных клетках китайского хомячка (СНО клетки), в которые был перенесен (трансфицирован) ген hHCN4 белка человека, значение IC₅₀ было существенно меньше — 0,54 мкМ [12], что может быть обусловлено большей чувствительностью этого белка человека к ивабрадину по сравнению с белками нативных f-каналов лабораторных животных.

Более детальное изучение ингибиторного эффекта ивабрадина показало, что с каждым f-каналом, взаимодействует одна молекула ивабрадина. Коэффициент Хилла, отражающий степень кооперативности взаимодействия исследуемого агента с каналом, составил 0,87 [12], что близко к значениям этого показателя для f-каналов в клетках СУ кроликов — 0,96 [26] и 0,8 [32].

Установлено, что ивабрадин влияет на f-каналы с внутренней, цитоплазматической стороны мембраны [11,32]. Таким образом, для снижения I_f тока (торможения транспорта ионов Na⁺ и K⁺ по каналу), ивабра-

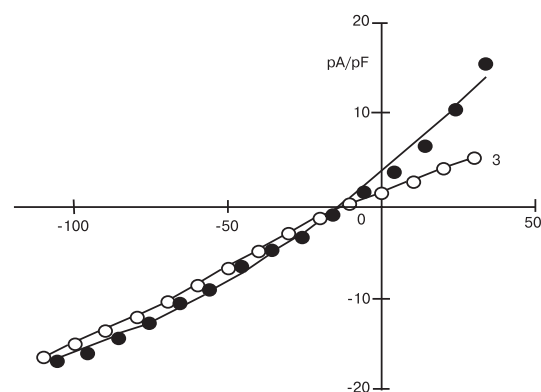
дин должен сначала из цитоплазмы попасть внутрь *f*-канала, а затем достигнуть и специфически связаться с участком связывания на белке канала. Очевидно, что такой ингибиторный эффект может наблюдаться лишь в том случае, когда *f*-каналы находятся в открытом состоянии, т.е. при значениях МП более электроотрицательных, чем -40 мВ. Однако отрицательные значения МП и поток ионов Na^+ и K^+ по открытому *f*-каналу снаружи внутрь клетки не позволяют положительно заряженному ивабрадину достигнуть участка связывания, который расположен на белке в глубине канала. Экспериментально было показано, что обратимое связывание ивабрадина с этим участком происходит только после достижения МП значений, превышающих ПР, т.е. в тех условиях, когда I_f ток меняет свое направление и катионы K^+ начинают выходить из цитоплазмы клеток наружу (рисунок 5).

Из этих данных вытекает два важных следствия, определяющих эффективность ингибиторного эффекта ивабрадина:

- Подавляющий эффект ивабрадина зависит от направления тока, протекающего по *f*-каналам.
- Действие ивабрадина зависит от времени нахождения *f*-каналов в открытом состоянии, а этот показатель тем выше, чем чаще сокращается сердце.

Время выхода ингибиторного эффекта ивабрадина на стационарный уровень связано с его конечной концентрацией. Для получения стационарного снижения ЧСС при низких концентрациях ивабрадина (0,1 мкМ) на образцах СУ кроликов и морских свинок требовалось от 1 до 3 часов, на изолированном правом предсердии крыс (0,1–0,6 мкМ) для достижения максимального подавляющего эффекта ивабрадина необходимо 3 часа [34]. При использовании микромолярных концентраций ивабрадина такой же эффект наблюдался в пределах 20 минут.

Следует отметить, что время, требуемое для получения стационарного подавляющего эффекта ивабрадина на многоклеточных препаратах, было существенно более длительным в сравнении со временем, необходимым для подавления тока через hHNCN4 каналы в СНО клетках. Эта разница может быть частично обусловлена тем, что при 5-секундной ступенчатой гиперполяризации СНО клеток наблюдается большая продолжительность нахождения *f*-каналов в открытом состоянии. Этого не происходит в пейсмекерных клетках в физиологических условиях, когда при более короткой продолжительности диастолы и при меньших гиперполяризующих значениях МП активируется лишь небольшая часть *f*-каналов. Однако когда для активации *f*-каналов использовали более длительную ступенчатую гиперполяризацию, например, МП скачком изменяли от -30 мВ до -100 мВ, и поддерживали это значение потенциала в течение 20 секунд, стационарный ингибиторный эффект ивабрадина на I_f ток развивался значительно медленнее. На основании этих результатов был сделан вывод о том, что для



Примечание: по оси абсцисс - приложенная разность потенциалов в мВ; по оси ординат - приведенное значение тока (пкА) с учетом емкости мембраны (пкФ) (пкА/пкФ).
• - контроль; о - ивабрадин (3 мкМ).

Рис. 5. Влияние ивабрадина на вольт-амперную характеристику I_f тока, измеренного на отдельной пейсмекерной клетке, выделенной из СУ кролика [10].

выраженного подавляющего эффекта ивабрадина требуются быстрая смена состояния активации *f*-канала на инактивацию и обратно. При этом, чем выше была частота циклов активации/инактивации, тем эффект подавления был более выражен [32].

Доказательства того, что эффект ивабрадина зависит от частоты активации/инактивации *f*-каналов, были получены и в ряде других экспериментальных исследований. На фоне многократных циклов активации/инактивации *f*-каналов, вызываемых с помощью скачкообразного изменения потенциала на мембране, добавление ивабрадина приводит к медленному постепенному подавлению нативного I_f тока, которое через некоторое время достигает стационарного уровня [26,32]. Подобная кинетика развития эффекта ивабрадина может быть следствием либо его зависимости только от ЧСС, либо обусловлена временем, которое требуется для достижения связывающего участка, расположенного внутри *f*-канала. В первом случае единственным лимитирующим параметром является доступность открытых *f*-каналов; во втором случае присоединяется компонент, зависящий от времени. Чтобы ответить на эти вопросы проводили эксперименты с аналогичными ЭФ протоколами, которые отличались только двумя разными частотами активации каналов. При этом были получены две кинетики ингибиторного эффекта, которые зависели только от частоты ступенчатого изменения напряжения на мембране, а, следовательно, от доступности открытых каналов и не зависели от времени экспозиции [12]. Таким образом, для стационарного подавления ивабрадином активности *f*-каналов, сформированных из hHNCN4 белков, необходимым условием является многократный переход этих каналов из открытого в закрытое состояние. При концентрации ивабрадина 0,3 мкМ это условие выполнялось примерно через 12 минут.

В ряде работ сравнили эффекты ивабрадина и ионов Cs^+ , которые немедленно блокируют f-каналы, действуя снаружи клеток [2]. Известно, что ингибиторный эффект Cs^+ не зависит от величины отрицательного потенциала и частоты циклов активации [12]. Cs^+ в концентрации 2 мМ вызывал почти полное подавление тока по hHCN4 каналам (90%) при первой же гиперполяризации. В этих же опытах ивабрадин (3 мкМ) вызывал эквивалентное ингибирование hHCN4 каналов после 60 циклов активации/инактивации f-каналов. Это еще раз доказывает, что эффект ивабрадина развивается во времени и зависит от частоты активации f-каналов.

Cs^+ также индуцировал очень быстрое (через 5–10 мин) снижение спонтанного сокращения препаратов изолированного СУ и правого предсердия. Для получения аналогичного эффекта с ивабрадином требовалось 90–180 мин. Совокупность этих результатов позволяет предположить, что медленная кинетика подавляющего действия ивабрадина может быть связана с тем, что механизм его блокирующего эффекта зависит от ЧСС (use-dependent block), и в основе подобного действия лежит высокое сродство ивабрадина к открытым f-каналам [11,32].

В связи с этим интересно сравнение эффектов ивабрадина на препаратах СУ разных видов животных. Известно, что сердце крысы сокращается с частотой ~ 300 раз/мин., морской свинки — 250, а кролика — 200 раз/мин. ЧСС свиньи ближе всего к ЧСС человека и составляет 90 уд/мин. Ивабрадин в концентрации 3 мкМ, которая оказывала максимальное снижение частоты спонтанно сокращающихся препаратов СУ, вызывал стабильное снижение пейсмекерной активности у морских свинок более выраженное, чем у кроликов, и оно было наименее выражено у свиней. Очевидно, что вклад I_f тока в пейсмекерную активность сердца более мелких животных с большой ЧСС существенно больше по сравнению с крупными животными с меньшей ЧСС. Ивабрадин снижал частоту спонтанного возникновения ПД СУ свиньи на ~ 15%. Подобный эффект подавления наблюдается и у людей при использовании терапевтических доз ивабрадина [12].

Таким образом, терапевтическая эффективность ивабрадина связана, с одной стороны, с движущей силой, влияющей на поток катионов по f-каналам, а с другой — с частотой открывания/закрывания f-каналов, которая тем больше, чем чаще сокращается сердце.

Влияние ивабрадина на другие виды ионных каналов

В ряде работ было изучено влияние ивабрадина на другие ионные токи через мембраны пейсмекерных клеток, прежде всего I_K , $I_{Ca,L}$ и $I_{Ca,T}$. Известно, что в формировании фазы быстрой деполяризации ПД пейсмекерных клеток участвуют два типа ионных токов, которые переносятся Ca^{2+} по T- и L-потенциал регулируемым кальциевым каналам. Ивабрадин в

концентрациях ≥ 10 мкМ, которые во много раз превосходят средние концентрации, блокирующие I_f ток, не влиял на T-тип кальциевых каналов [33], однако при самых высоких концентрациях ивабрадина наблюдалось слабое подавление (~ 18%) активности каналов L-типа. Такое, относительно слабое влияние на L-тип Ca^{2+} каналов позволило предположить, что ивабрадин в концентрациях, подавляющих активность f-каналов, не оказывает инотропного действия. Позже это предположение было подтверждено экспериментально на пейсмекерных клетках разных видов лабораторных животных [8]. Ивабрадин не влиял также на активность K^+ каналов, ответственных за фазу быстрой реполяризации ПД, а также в концентрациях существенно превышающих терапевтические, не изменял амплитуду и длительность ПД [33,35].

Таким образом, ЭФ опыты подтвердили факт, что ивабрадин является селективным ингибитором пейсмекерного I_f тока, и не изменяет существенным образом другие виды токов в миоцитах СУ [11].

Заключение

Анализ литературных данных позволяет сделать ряд важных выводов. Прежде всего, следует отметить ведущую роль, которую играет I_f ток в регуляции пейсмекерной активности сердца. Благодаря этому селективный ингибитор I_f тока — лекарственный препарат ивабрадин (Кораксан®) обладает уникальной способностью избирательно снижать ЧСС, не оказывая побочных эффектов, которые наблюдаются при использовании других лекарственных средств — АК и β -АБ, влияющих на различные типы ионных каналов.

Снижение ЧСС обеспечивает положительный терапевтический эффект при стабильной стенокардии, остром коронарном синдроме и сердечной недостаточности (СН). При урежении пульса уменьшается расход АТФ на мышечное сокращение и, как следствие, падает потребление кислорода. При низких значениях ЧСС возрастает кровоснабжение ишемизированных КМЦ по коронарным артериям, что обусловлено увеличением периода диастолической перфузии. Проведенные клинические исследования плацебо, контролируемые и сравнительные с классическими антиангинальными средствами позволили зарегистрировать препарат Кораксан® в качестве антиангинального средства для лечения пациентов со стабильной стенокардией, имеющих синусовый ритм.

По мнению специалистов, создание Кораксана®, избирательно снижающего ЧСС, выяснение механизма его действия (селективное подавление активности f-каналов клеток СУ), а также определение молекулярной структуры белков, формирующих f-каналы (HCN- белки) — все это является наиболее важным достижением последних 10 лет в области лекарственных средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему.

Следует отметить, что I_f ток играет ведущую роль не только в контроле над ЧСС, связанной с пейсмерной активностью клеток СУ. Этот ток, по-видимому, имеет существенно более широкое значение при ряде заболеваний сердечно-сосудистой системы. Установлено, что *f*-каналы экспрессируются также в клетках миокарда при гипертрофии и СН. Показано, что величина I_f тока значительно возрастает при этих состояниях по сравнению с контрольными здоровы-

ми КМЦ. Увеличение I_f тока тесно связано с ростом содержания мРНК белков, формирующих *f*-каналы (HCN-белков). По мнению ряда авторов, рост количества *f*-каналов при СН может лежать в основе возникновения аритмий, потенциально ответственных за риск внезапной сердечной смерти. В связи с этим в настоящее время проводятся исследования, посвященные изучению действия препарата Кораксан® на *f*-каналы в КМЦ миокарда при гипертрофии и СН.

Литература

1. Brown HF, DiFrancesco D, Nooble SJ. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature* 1979; 280: 235-6.
2. DiFrancesco D. Sinoatrial I_f current: a target for specific heart rate reduction. *Medicographia* 2002; 24(3): 218-24.
3. Irisawa H, Brown HF, Giles W. Cardiac pacemaking in sinoatrial node. *Physiol Rev* 1993; 73: 197-227.
4. Zhang H, Holden AV, Kodama I, et al. Mathematical models of action potentials in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node. *Am J Physiol* 2000; 279: H397-421.
5. Lipsius SL, Husser J, Blatter LA. Intracellular Ca^{2+} release sparks atrial pacemaker activity. *New Physiol Sci* 2001; 16: 101-6.
6. DiFrancesco D. I_f current: state of the art. In "Selective & Specific I_f Inhibition in Cardiovascular Disease" Eds. By Singh B.N., Vanhoutte P.M., 2003, pp. 3-10, Lippincott Williams & Wilkins.
7. Zaza A, Rocchetti M. Regulation of the sinoatrial pacemaker: selective I_f inhibition by ivabradine// In: Fox K, Ferrari R. (Eds) Heart Rate Management in Stable Angina. Taylor & Francis Group, London and New York 2005; 51-67.
8. Shattock MJ, Curtis MJ. The role of I_f in the regulation of heart rate. *Medicographia* 2006; 28(3): 224-31.
9. Lakatta EG, Houser SR. Myocyte dysfunction in Heart Failure. *Science & Medicine* 1999; July/August: 8-17.
10. DiFrancesco D. I_f inhibition: a novel mechanism of action. *Eur Heart J* 2003; 5 (Suppl G): G19-25.
11. DiFrancesco D. Funny channels in control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. *Pharmacol Res* 2006; 53: 399-406.
12. Thollon C, Bedut S, Villeneuve N, Coge F. Use-dependent inhibition of hHCN4 by ivabradine and relationship with reduction in pacemaker activity. *Br J Pharmacol* 2007; 150: 37-46.
13. Barbuti A, Gravante B, Riolfo M, et al. Localization of pacemaker channels in lipid rafts regulates channel kinetics. *Circ Res* 2004; 94: 1325-31.
14. Ludwig A, Zong X, Jeglitsch M, et al. A family of hyperpolarization-activated mammalian cation channels. *Nature* 1998; 393: 587-91.
15. Ludwig A, Zong X, Hofmann F, Biel M. Structure and function of cardiac pacemaker channels. *Cell Physiol Biochem* 1999; 9: 179-86.
16. Ishii TM, Takano M, Xie LH, et al. Molecular characterization of the hyperpolarization-activated cation channel in rabbit heart sinoatrial node. *J Biol Chem* 1999; 274: 12835-9.
17. Baruscotti M, DiFrancesco D. Pacemaker channels. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1015: 111-21.
18. Shi W, Wymore R, Yu H, et al. Distribution and prevalence of HCN mRNA expression in cardiac tissues. *Circ Res* 1999; 85: e1-6.
19. Milanese R, Baruscotti M, Gneschi-Ruscione T, DiFrancesco M. Familial sinus bradycardia associated with a mutated cardiac pacemaker channel. *N Engl J Med* 2006; 354(2): 151-7.
20. Moosmang S, Steiber J, Zong X, et al. Cellular expression and functional characterization of four hyperpolarization-activated pacemaker channels in cardiac and neuronal tissues. *Eur J Biochem* 2001; 268: 1646-52.
21. Zicha S, Fernandez-Velasco M, Lonardo G, et al. Sinus node dysfunction and hyperpolarization-activated (HCN) channel subunit remodeling in canine heart failure model. *Cardiovasc Res* 2005; 66: 472-81.
22. Stieber J, Herrmann S, Fiel S, et al. The hyperpolarization-activated channel HCN4 is required for the generation of pacemaker action potentials in the embryonic heart. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 15235-40.
23. Ludwig A, Budde T, Stieber J, et al. Absence epilepsy and sinus dysrhythmia in mice lacking the pacemaker channel HCN2. *EMBO J* 2003; 22: 216-24.
24. Colin P, Ghaleh B, Hittinger L, et al. Differential effects of heart rate reduction and beta-blockade on left ventricular relaxation during exercise. *Am J Physiol* 2002; 282: H672-9.
25. Vilaine JP, Bidouard J-P, Lesage L, et al. Anti-ischemic effects of ivabradine, a selective heart rate-reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42: 688-96.
26. Bois P, Bescond J, Renaudon B, Lenfant J. Mode of action of bradycardic agent, S-16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 1051-7.
27. Vilaine JP. The discovery of the selective I_f current inhibitor ivabradine. A new therapeutic approach to ischemic heart disease. *Pharmacol Res* 2006; 53: 424-34.
28. Fox K. Selective and specific I_f inhibition: new perspectives for the treatment of stable angina. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7(9): 1211-20.
29. Borer JS. Drug insight: I_f inhibitors as specific heart-rate-reducing agents. *Nature clinical practice Cardiovasc med* 2004; 1(2): 103-9.
30. Mugelli A. The role of the pacemaker current I_f in cardiovascular pharmacology. *Pharmacol Res* 2006; 53: 397-8.
31. Sulfi S, Timmis AD. Ivabradine – the first selective sinus node I_f channel inhibitor in the treatment of stable angina. *Int J Clin Pract* 2006; 60(2): 222-8.
32. Bucchi A, Baruscotti M, DiFrancesco D. Current-dependent block of rabbit sino-atrial node I_f channels by ivabradine. *J Gen Physiol* 2002; 120: 1-13.
33. Mangoni ME, Marger L, Nargeot J. I_f current inhibition: cellular basis and physiology In Camm J., Tendera M. (Eds); Heart Rate Slowing by I_f Current Inhibition. *Adv Cardiol Basel Karger* 2006; 43: 17-30.
34. Thollon C, Cambarrat C, Vian J, et al. Electrophysiological effects of S-16257, a novel sino-atrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparations; comparison with UL-FS 49. *Br J Pharmacol* 1994; 112: 37-42.
35. Ragueneau I, Laveille C, Jochemsen R, et al. Pharmacodynamic modeling of the effects of ivabradine, a direct sinus node inhibitor, on heart rate in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 192-203.

Поступила 22/10-2007

Статины и их антиаритмическая активность

Н.Ш. Загидуллин¹, G. Michels², Ш.З. Загидуллин¹

¹Башкирский государственный медицинский университет. Уфа, Россия; ²III Кельнская университетская клиника. Кельн, ФРГ

Statins and their antiarrhythmic activity

N.Sh. Zagidullin¹, G. Michels², Sh.Z. Zagidullin¹

¹Bashkir State Medical University. Ufa, Russia; ²III Cologne University Clinic. Cologne, Germany.

Клинические испытания используемых в настоящее время антиаритмических препаратов нередко свидетельствуют об их неэффективности при развитии жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной коронарной смерти (ВКС), а также о недостаточном фармакологическом контроле фибрилляции предсердий (ФП). Статины обладают помимо холестерин-снижающего действия рядом плеiotропных эффектов (противовоспалительный, антипролиферативный, улучшение эндотелиальной функции и т.п.). Они способны снизить риск развития жизнеугрожающих аритмий и ВКС у больных острым инфарктом миокарда, перенесших коронарную реваскуляризацию и с наличием имплантированного кардиовертера-дефибриллятора. Терапия статинами способна уменьшить риск возникновения рецидивов ФП.

Ключевые слова: статины, антиаритмический эффект, фибрилляция предсердий, внезапная смерть.

Clinical trials of modern antiarrhythmics often demonstrate their ineffectiveness in life-threatening ventricular arrhythmias and sudden cardiac death (SCD), as well as inadequate pharmacological control in atrial fibrillation (AF). Together with cholesterol-lowering effect, statins demonstrate various pleiotropic effects (anti-inflammatory, anti-proliferative, endothelial function improvement, etc.). Statins can reduce the risk of life-threatening arrhythmias and SCD in patients with acute myocardial infarction, after coronary revascularization and implantation of cardioverter-defibrillator. Statin therapy may decrease recurrent AF risk.

Key words: Statins, antiarrhythmic effect, atrial fibrillation, sudden death.

В развитых странах внезапная коронарная смерть (ВКС) является одной из самых распространенных причин смерти, и в 60% случаев она происходит на фоне ишемической болезни сердца (ИБС). Весьма частой причиной ВКС являются желудочковые аритмии (ЖА): желудочковая фибрилляция и тахикардия. С другой стороны, фибрилляция предсердий (ФП), являясь в клинической практике наиболее частой аритмией, составляет до 1/3 всех госпитализаций по аритмическим причинам. Несмотря на широкое применение существующих антиаритмических препаратов при желудочковых аритмиях (ЖА) и ФП, основанных на подавлении токов тех или иных мембранных ионных каналов, результаты многоцентровых, клинических исследований с их использованием часто разочаровывают. Существующие антиаритмические препараты практически не снижают частоту развития ВКС и недостаточно контролируют распространенность рецидивов ФП, не говоря об их проаритмогенном эффекте. Одной

из важнейших причин развития ЖА служит ишемия миокарда, вызванная окклюзией атеросклеротическими бляшками (АБ) просвета коронарных артерий [1], а существующая антиаритмическая терапия не влияет на данную причину возникновения аритмий, борясь лишь с ее последствиями.

Статины или ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А редуктазы (ГМГ КоА редуктазы) являются наиболее эффективными и хорошо переносимыми препаратами для лечения повышенного уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и служат золотым стандартом лечения дислипидемий (ДЛП). Они конкурентно ингибируют ГМГ КоА редуктазу, которая ответственна за синтез мевалоната из ГМГ КоА. Статины ингибируют холестериногенез в печени и других тканях, что повышает экспрессию рецепторов ЛНП, которые способствуют удалению ЛНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) из кровеносного русла, тем самым снижая уровень общего холестерина

(ОХС) на 20-35%, ЛНП на 25-55%, триглицеридов (ТГ) на 10-20% и увеличивают уровень «позитивных» липопротеидов высокой плотности (ЛВП) на 5-10% [2]. Помимо холестерина-снижающего действия, как оказалось, важнейшими свойствами статинов являются их плеiotропные эффекты, напрямую не связанные с уровнем ХС в крови (таблица 1). Многочисленные клинические исследования показали, что терапия статинами способна существенно снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при первичной и вторичной профилактике. В крупных, рандомизированных, клинических исследованиях (РКИ) терапия ингибиторами ГМГ КоА редуктазы в отличие, например, от других холестерин-снижающих средств, таких как секвестранты жирных кислот, фибраты, никотиновая кислота, заметно уменьшали ВКС у пациентов с ИБС, что навело на мысль об антиаритмическом эффекте этого класса препаратов, проявляющемся снижением частоты летальных ЖА. В ряде исследований было показано влияние статинов на частоту возникновения и рецидивов ФП.

В обзоре предпринята попытка рассмотреть существующие данные об антиаритмическом эффекте статинов на ЖА и ФП.

Статины и желудочковые аритмии

Патофизиологическое обоснование применения статинов при ЖА

Известно, что ВКС может быть вызвана ЖА в основном вследствие острой миокардиальной ишемии и/или формирования рубцов в миокардиальной ткани. Несмотря на то, что четко показана корреляция между повышенным уровнем ХС и ВКС [3], постулируется, что статины обладают целым рядом эффектов, которые могут косвенно (не только через снижение ХС) влиять на факторы, вызывающие развитие ЖА у больных ИБС (таблица 1, рисунок 1). В частности, статины в соответствующей дозировке способны не только останавливать рост АБ, но даже способствовать ее регрессу [4]. Был продемонстрирован противовоспалительный и антипролиферативный эффекты этого класса препаратов на примере снижения С-реактивного белка (СРБ) [5]. Дисфункция эндотелия также может быть мишенью действия статинов, например, через индукцию образования эндотелиального оксида азота (NO) [6]. Что касается непосредственно самой АБ, то статины способны обеспечивать ее стабилизацию и могут изменять в ней соотношение липопротеидов различной плотности [7,8]. Указанные воздействия на АБ способны улучшить миокардиальную перфузию во время острого коронарного синдрома и снизить риск ее разрыва, уменьшая, тем самым, ишемию миокарда и блокируя электрофизиологические эффекты, вызываемые ишемией миокарда желудочков и способствующие развитию ЖА [9]. Статины могут влиять на проводимость и возбудимость в желудоч-

ках, модулируя соотношение жирных кислот и физиологических параметров сарколеммы, что приводит к изменению свойств трансмембранных сарколеммальных ионных каналов [10]. Прием статинов помогает снизить индуцированный миокардиальной ишемией окислительный стресс (ОС), ведущий к саркоплазматическому повреждению и перегрузке кардиомиоцитов (КМЦ) кальцием, т.е. к факторам, способствующим развитию ЖА [11]. Изменения вариабельности сердечного ритма (ВСР), вызываемые снижением парасимпатической активности, являются известным предиктором ВКС [12]. Статины, при длительном приеме, способны повышать ВСР, увеличивая тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [13]. В небольшом исследовании 80 больных с сердечной недостаточностью (СН) III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) были рандомизированы в 2 группы по 40 человек в каждой и получали стандартную терапию [14]. Пациенты одной из групп принимали аторвастатин в дозировке 10 мг/сут. Через 2 месяца у всех больных была зарегистрирована электрокардиограмма высокого разрешения и были проанализированы следующие ее показатели: ВСР, вариабельность интервала QT и вариабельность скорректированного интервала QT (QTc). В группе пациентов, принимающих аторвастатин, достоверно увеличилась ВСР, снизилась вариабельность и продолжительность интервала QT, что потенциально может уменьшить риск развития фатальных ЖА. Желудочковые поздние потенциалы отражают наличие в миокарде зон со сниженным или неомогенным проведением и являются маркерами неблагоприятного прогноза в плане развития ЖА [15]. Некоторые статины, такие как правастатин и аторвастатин у больных в постинфарктном периоде также снизили частоту распространения желудочковых поздних потенциалов, и, соответственно, уменьшили развитие ЖА в первые дни после острого инфаркта миокарда (ОИМ) [16]. Терапия правастатином в эксперименте уменьшала даже гипертрофию КМЦ после ИМ, которая, как известно, является еще одним фактором, увеличивающим риск развития ЖА [17].

Клинические и экспериментальные подтверждения эффективности статинов

В клинических исследованиях статины показали свою важную роль в снижении частоты развития ЖА у больных ОИМ [18], перенесших коронарную реваскуляризацию [19,20], ИБС и с имплантированным кардиодефибриллятором (КД) [21-24].

Раннее назначение статинов после ИМ уменьшает возможность возникновения аритмий и, прежде всего ЖА, которые ассоциируются с постинфарктной смертностью. В частности, в ретроспективном исследовании на большом количестве пациентов было показано, что раннее (до 24 ч) назначение статинов после ОИМ способно достоверно

Плейотропные эффекты статинов, способные оказать антиаритмический эффект

Эффекты	Механизм действия
Противовоспалительный	↓ концентрации макрофагов и их активации ↓ экспрессии молекул адгезии и лейкоцит-эндотелиального взаимодействия ↓ секреции провоспалительных макрофагов
Стабилизация АБ	↑ коллагена ↓ матричных металлопротеиназ в АБ ↓ захвата ЛНП и окисления макрофагами
Улучшение эндотелиальной функции	↑ уровня NO ↑ биодоступности NO ↑ экспрессии и активности синтазы NO ↓ уровня экспрессии эндотелина-1
Антиокислительный эффект	↓ ОС
Кардиопротективный эффект	↓ гипертрофии КМЦ и гладкой мускулатуры
Улучшение автономной функции	↓ ВСР и симпатического тонуса
Антитромботический эффект	↓ активации тромбоцитов ↓ факторов коагуляции ↓ тканевого фактора ↑ фибринолитической активности ↑ экспрессии тромбомодулина
Эффект на кардиальные ионные каналы	↓ Na ⁺ помпы и Na ⁺ /Ca ²⁺ обменного канала ↓ активности каналов I _{Ca,L} и I _{Ks} ↓ активности hKv 1,5, Kv 4,3 и ImK каналов ↑ активности K _{ATP} каналов

($p < 0,001$) снизить частоту возникновения ЖА [18]. В двух исследованиях статины оказывали благоприятный эффект на частоту возникновения ЖА после коронарных вмешательств: внутрикоронарный тромболизис и коронарное шунтирование (КШ). При ретроспективной оценке распространенности различных аритмий у больных, лечившихся и не лечившихся статинами после кардиоваскулярных вмешательств (через 60 дней и через год) частота возникновения аритмий в первой группе оказалась достоверно меньшей ($p < 0,01$) [19]. Еще в одном ретроспективном анализе данных 1663 пациентов, перенесших КШ, назначение статинов хоть и не изменило частоту развития ЖА, но снизило общую смертность [20]. Несколько крупных исследований были проведены для оценки влияния статинов на рецидивирование ЖА у больных с имплантированными КД. В исследовании AVID (Analysis of the Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillators) было отмечено, что ранняя и полноценная липидснижающая терапия у таких пациентов уменьшила на 60% риск развития ЖА [21]. Еще в двух крупных, обсервационных, ретроспективных исследованиях MADIT-II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial), CLARIDI (Cholestirol Lowering and Arrhythmia Recurrences after Internal Defibrillator Implantation) ингибиторы ГМГ КоА редуктазы показали достоверный эффект в отношении как снижения частоты ЖА, так и смертности среди пациентов с наличием КД [22,23]. В исследовании DEFINITE (DEFibrillators in Non-Ischemic cardiomyopathy Treatment Evaluation) действия различных статинов на сердечно-сосудистую ВС были оценены у 458

пациентов с неишемической кардиомиопатией, которым был имплантирован КД [24]. Препараты этой группы снижали смертность на 78%, причем большая часть уменьшения риска приходилась на сокращение ВКС, вызываемой, как известно, в основном летальными ЖА.

В двух крупных работах по вторичной профилактике сердечно-сосудистой смертности 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [25] и LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) [26] у больных ИБС с повышенным уровнем ХС в первом случае симвастатин, а во втором – аторвастатин при длительном периоде наблюдения показали заметное снижение уровня ВС на 26% и 14% соответственно. Тем не менее, в других клинических исследованиях антиаритмический эффект статинов на распространенность ЖА при стабильной стенокардии напряжения не являлся достоверным, даже несмотря на снижение смертности. В частности, в исследовании ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) [27] аторвастатин в дозе 10 мг/сут. не смог достичь достоверного снижения риска жизнеугрожающих ЖА ($p < 0,054$). В исследовании IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid lowering) при назначении очень высоких доз аторвастатина (80 мг/сут.) у пациентов с ИМ в анамнезе частота остановки сердца оказалась такой же, как и у пациентов, принимающих симвастатин в дозе 10 мг/сут. [28]. В других исследованиях: ALLIANCE [29], MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) [30], CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)

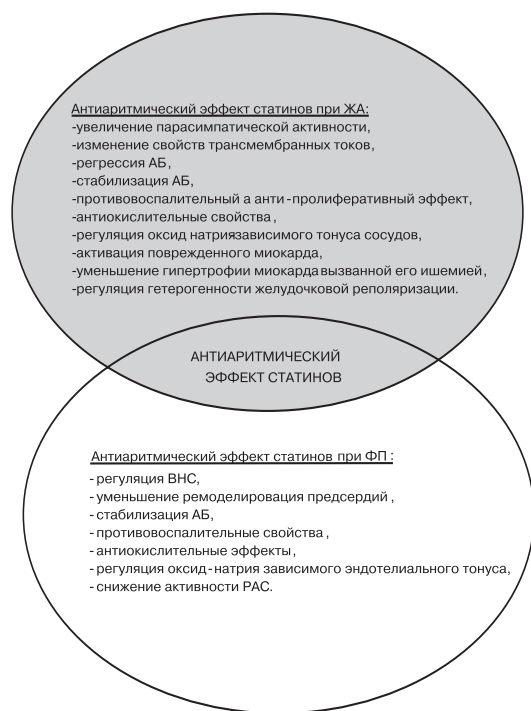


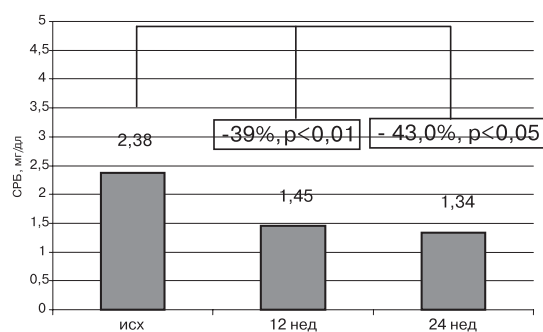
Рис. 1. Антиаритмический эффект статинов на желудочковые и предсердные аритмии.

[31] у больных со стабильной стенокардией напряжения различные статины также не показали достоверного снижения частоты ВС.

Статины и фибрилляция предсердий

Патофизиологическое обоснование применения статинов при предсердных аритмиях

Существует достаточное количество данных, подтверждающих влияние воспаления и ОС на возникновение, рецидивирование и персистенцию ФП (рисунок 1). Эти процессы усиливают воспаление миокардиальной ткани и в последующем служат субстратом развития аритмий. Например, один из маркеров воспаления – СРБ четко коррелировал с частотой возникновения и персистенции ФП [32]. Выше была упомянута способность статинов уменьшать ОС, снижать воспаление и, соответственно, содержание СРБ [33]. В частности, в рандомизированном, сравнительном исследовании ФАРВАТЕР (ЭФфективность действия АторВАстатина на сосудистую стенку и СРБ), проведенном в Российской Федерации [34], изучалось влияние аторвастатина (Аторис, KRKA, Словения) на уровни липидов крови и состояние эндотелиальной стенки, концентрации фибриногена и СРБ у пациентов с ИБС и ДЛП. Помимо непосредственно ХС-снижающего действия препарата: через 24 недели уровень ЛНП снизился на 34,9% при дозе 10 мг/сут. и на 43,9% – при дозе 20 мг/сут.; ЛВП вырос на 11,4% и 11,8%, соответственно, отмечена тенденция к снижению СРБ на 27,2% через 24 недели при дозе препарата 10 мг/сут. ($p>0,05$) и достоверное снижение на 43% при дозе 20 мг/сут. ($p<0,05$) (рисунок 2). Аторис досто-



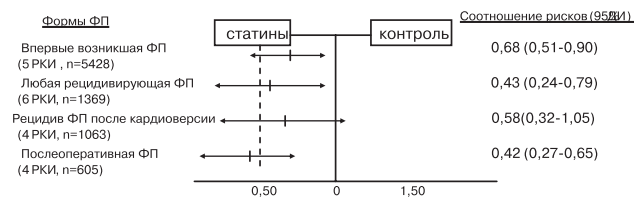
Примечание: в исследовании ФАРВАТЕР было получено достоверное снижение уровня СРБ у больных, принимавших аторвастатин в дозе 20 мг/сут. на 39% и 43% через 12 и 24 недели [34].

Рис. 2 Влияние Аториса (аторвастатина) 20 мг/сут. на уровень СРБ (n=19).

верно повысил эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД), растяжимость и жесткость сосудистой стенки; причем при дозе 20 мг/сут. изменения были более существенными. Неоднократно было продемонстрировано соответствие между возникновением ФП и активностью ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Повышение активности РАС негативно влияет на состояние КМЦ: усиливает апоптоз, ремоделирование и фиброз, вызывает перегрузку КМЦ кальцием [35]. Статины же способны снижать уровень ХС и ОС, что, в свою очередь, уменьшает активность РАС. Учитывая ДЛП как один из факторов риска при развитии ФП, можно предположить, что статины снижают частоту развития этой патологии. Факт модуляции ВНС статинами при гиперсимпатотонии в послеоперационном периоде, предрасполагающей к развитию или рецидивированию ФП, позволяет предположить возможность использования ингибиторов ГМГ Ко А редуктазы при данном клиническом состоянии [36].

Клинические и экспериментальные данные

Существует ряд клинических и экспериментальных исследований, подтверждающих позитивную роль статинов в отношении ФП. В частности, было отмечено, что назначение статинов ассоциируется со снижением частоты ФП (отношение рисков 0,49) у 449 больных стабильной стенокардией при наблюдении на протяжении 5 лет. Однако следует отметить, что исследование не было рандомизированным [37]. В ретроспективном исследовании также наблюдали снижение на 44% частоты рецидивов у пациентов с персистирующей ФП, перенесших кардиоверсию и принимавших после нее терапию ингибиторами ГМГ КоА редуктазы в течение 3 месяцев при наблюдении на протяжении последующих 2 лет. Только в одном проспективном РКИ при назначении правастатина в дозе 40 мг/сут. у больных с персистирующей ФП в течение 6 недель не было отмечено достоверного снижения частоты рецидивов [38], что может быть связано с недостаточным временем для развития эффектов этого класса препаратов.



Примечание: ДИ – доверительный интервал.

Рис. 3 Эффекты статинов на различные формы ФП [43].

У больных с пароксизмальной ФП назначение аторвастатина также было достаточно эффективно. Прием статинов у 80 пациентов с доказанной пароксизмальной ФП при наблюдении в течение 6 месяцев привел к резкому снижению количества рецидивов: 0 эпизодов в опытной группе и 12 – в контрольной [39].

Ингибиторы ГМГ КоА редуктазы снижали риск развития послеоперационной ФП в случаях с некардиальными торакальными хирургическими вмешательствами и при КШ [40,41]. Эти данные подтверждают результаты исследования ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Disrhythmia After cardiac surgery), в котором аторвастатин в дозе 40 мг/сут., назначенный за 1 неделю до кардиохирургического вмешательства по поводу аортоКШ, у 200 пациентов снизил частоту развития послеоперационной ФП в сравнении с плацебо на 22% [42] (соотношение рисков 0,39; $p < 0,017$).

В единственном и достаточно крупном мета-анализе ($n=7402$), выполненном по данным 15 РКИ, в которых статины применялись при различных формах ФП, они оказали весьма благоприятный эффект [43]. Их использование снизило риск развития любой формы ФП на 45%, впервые выявленной ФП – на 32%, рецидивов ФП – на 57%, рецидивов ФП после кардиоверсии – на 42% и послеоперационной ФП – на 58% (рисунок 3).

Литература

1. Zipes DP, Wellens HL. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 98: 2334-51.
2. Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 640-51.
3. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary artery disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336: 1276-82.
4. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of high-intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556-65.
5. Ridler PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential action for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-8.
6. Dupuis J, Tardif JC, Carnacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999; 99: 3227-33.
7. Rosenson RS, Taggney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643-50.
8. Tsiara S, Elisaf M, Mikhailaidis DP. Early vascular benefits of statin therapy. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 540-56.
9. Cascio WE. Myocardial ischemia: what factors determine arrhythmogenesis? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 726-9.
10. Pound EM, Kang JX, Leaf A. Partitioning of polyunsaturated fatty acids, which prevent cardiac arrhythmias, into phospholipid cell membranes. *J Lipid Res* 2001; 42: 346-51.
11. Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S, et al. Anti-oxidative properties of fluvastatine, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 2001; 154: 87-96.

Обсуждение

В последние несколько лет появилось множество экспериментальных и клинических исследований, доказывающих антиаритмический эффект группы статинов на ФП и жизнеугрожающие ЖА. Основанием для антиаритмического действия данного класса препаратов служат плеiotропные эффекты, изученные в эксперименте и в небольших клинических исследованиях: противовоспалительный, антипролиферативный, антиокислительный, улучшение диастолической функции миокарда, стабилизация АВ, нормализация соотношения симпатический/парасимпатический тонус и т.п. В двух Российских, клинических исследованиях аторвастатин (Аторис) в высоких дозах при наблюдении в течение 6 месяцев не только достоверно снижал уровни ЛНП и ТГ, но повышал ЭЗВД и растяжимость сосудистой стенки, снижал ее жесткость и уровень СРБ в крови. В других клинических исследованиях статины в адекватной дозировке достоверно уменьшали количество ЖА у пациентов, перенесших ОИМ и коронарные вмешательства, а также у больных ИБС и с имплантированным КД. Однако при стабильной стенокардии напряжения такую антиаритмическую эффективность определить удавалось не всегда. С другой стороны, различные статины снижали риск развития любой формы ФП на 45%: впервые вызванной, рецидивирующей, в т.ч. после кардиоверсии и послеоперационной ФП.

Таким образом, использование статинов, таких как аторвастатин (Аторис), доказавших холестерин-снижающий и позитивные плеiotропные эффекты, способно оказать эффективное антиаритмическое действие у больных с опасными ЖА и ФП. Последующие крупные РКИ позволят эаблировать применение данной группы препаратов у пациентов с различными видами предсердных и желудочковых аритмий, а также ввести данный вид терапии в европейские и национальные рекомендации.

12. Quintara M, Storck N, Lindvall K, Ericson M. Heart rate variability as a means of assessing prognosis after acute myocardial infarction. A 3-year follow-up study. *Eur Heart J* 1997; 18: 789-97.
13. Pehlivanidis AN, Athyros VG, Demitrias DS, et al. Heart rate variability after long-term treatment with atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with or without coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2001; 157: 463-9.
14. Vrotcek B, Okrajcek R, Golicnik A, et al. Atrovastatin Therapy Increases Heart Rate Variability, Decreases QT Variability, and shortens QTc Interval Duration in Patients With Advanced Chronic Heart Failure. *J Card Fail* 2005; 9: 684-90.
15. Makijarvi M, Breithard G, Reinhardt L, et al. Signal averaged electrocardiogram: update 1997. *Ann Noninvas Electrocardiol* 1997; 2: 384-94.
16. Kayikcioglu M, Can L, Evrengul H, et al. The effect of statin therapy on ventricular late potentials in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2003; 90: 63-72.
17. Lee TM, Chou TF, Tsai CH. Effects of pravastatin on cardiomyocyte hypertrophy and ventricular vulnerability in normolipidemic rats after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35: 1449-59.
18. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, et al. National registry of myocardial infarction 4 investigators: effect of statin use within 24 the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol* 2005; 26: 611-6.
19. Donati MI, Elnicki DM, Jain AC, Gibson CM. Effect of preoperative statin therapy and cardiac outcomes after coronary bypass grafting. *Am J Cardiol* 2000; 86(10): 1128-30.
20. Pan W, Pintar T, Anton J, et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2004; 110: 1145-9.
21. Mitchell LB, Powel JL, Gillis AM, et al. AVID investigators: are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *JACC* 2003; 42: 81-7.
22. Vyas AK, Guo H, Moss AJ, et al. Reduction in ventricular tachyarrhythmias with statins in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *JACC* 2006; 47: 769-73.
23. De Suttere J, Tavernier R, De Buyzere M, et al. Lipid-lowering drugs and recurrences of life-threatening ventricular arrhythmias in high-risk patients. *JACC* 2000; 36: 766-72.
24. Goldberger J, Subacius H, Schaechter A. Effects of statin therapy on arrhythmic events and survival in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JACC* 2006; 6: 1230-3.
25. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1349-57.
26. Lipid Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol level. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
27. Sever PS. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
28. Pedersen TR. High-dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437-45.
29. Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics. The Alliance Study. *JACC* 2004; 44: 1722-9.
30. Schwartz GG. Effect of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACLE Study: A randomised Controlled Trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
31. Colhoun HM. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
32. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2886-91.
33. Strandberg TE, Vanhanen H, Tikkonen MJ. Effect of statins on C-reactive protein in patients with coronary artery disease. *Lancet* 1999; 353: 118-9.
34. Сусеков А., Рожкова Т., Зубарева М. Эффективность действия Аторвастатина на сосудистую стенку и СРБ. *Кардиология* 2006; 9: 4-9.
35. Gensini F, Padeletti L, Fatini C, et al. Angiotensin-converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase polymorphisms in patients with atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 295-8.
36. Liu T, Li GP. Statins may prevent postoperative atrial fibrillation through autonomic modulation. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1266.
37. Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R, et al. Usefulness of statin drugs against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92(12): 1379-83.
38. Siu CW, Lau CP, Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 2003; 92(11): 1343-5.
39. Ozaydin M, Varol E, Aslan S, et al. Effect of Atorvastatin on the Recurrence Rates of Atrial Fibrillation After Electrical Cardioversion. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1490-3.
40. Dernellis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein reduction on paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 2004; 150: 1064.
41. Amar D, Zhang H, Heerdt PM, et al. Statin use is associated with a reduction in atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery independent of C-reactive protein. *Chest* 2005; 128: 3421-7.
42. Marin F, Pascual DA, Roldan V, et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2006; 97(1): 55-60.
43. Patel AA, White M, Shah S, et al. The relationship between statin use and atrial fibrillation. *Curr Med Res and Opin* 2007; 5: 1177-85.

Поступила 25/10-2007

Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК)

Секция хронической ишемической болезни сердца

Информационное письмо

Контроль частоты сердечных сокращений обеспечивает дополнительные преимущества в лечении больных стабильной ишемической болезнью сердца

Наиболее частым клиническим проявлением ишемической болезни сердца (ИБС) является стабильная стенокардия (СС). Ежегодно в среднем у 2% больных СС развивается инфаркт миокарда и у 2% наступает смерть вследствие сердечно-сосудистых причин [1,2]. Кроме того, ИБС является основной причиной хронической сердечной недостаточности. Главным условием сокращения инвалидизации и смертности больных ИБС является повышение эффективности первичной и вторичной профилактики этого заболевания.

Частота сердечных сокращений как фактор риска

Успех профилактики и лечения ИБС в значительной мере связан с исключением или ослаблением действия факторов риска этого заболевания. К настоящему времени получены убедительные доказательства связи повышенной частоты сердечных сокращений (ЧСС) с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых и всех причин [3,4,6].

В новых рекомендациях по лечению больных артериальной гипертензией и рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, подготовленных экспертами Европейского общества кардиологов, повышенная ЧСС рассматривается как независимый фактор сердечно-сосудистого риска [5,7].

Рекомендации по лечению стабильной стенокардии

Целью лечения больных стабильными формами ИБС являются профилактика осложнений и улучшение прогноза, а также полное или почти полное устранение приступов стенокардии [2,8].

Патофизиологической основой стенокардии служит ишемия миокарда, обусловленная дисбалансом между потребностью сердечной мышцы в кислороде и его доставкой [1]. ЧСС является одним из наиболее важных параметров, определяющих потребность миокарда в кислороде. При повышении ЧСС уменьшается относительная продолжительность диастолы и, следовательно, время коронарной перфузии.

Таким образом, снижение ЧСС является важным условием профилактики приступов стенокар-

дии и должно рассматриваться клиницистами в качестве одной из главных терапевтических задач. При лечении больных СС рекомендуется снижать ЧСС в покое до 50-60 уд/мин [8,9].

Исследование BEAUTIFUL (The morbidity-mortality Evaluation of the IF inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction), результаты которого будут представлены в 2008 г, позволит определить прогностическую значимость изолированного снижения ЧСС ингибитором f-каналов синусового узла ивабрадином у пациентов со стабильной ИБС и дисфункцией левого желудочка [10].

Результаты эпидемиологических исследований

Как показали результаты исследования ATR-survey (Angina Treatment Pattern) (2001), в Российской Федерации почти у 2/3 больных СС сохраняется > 5 приступов стенокардии в неделю, несмотря на применение комбинации различных антиангинальных препаратов. По данным эпидемиологической части национальной программы АЛЬТЕРНАТИВА (Исследование Антиангинальной эффективности и переносимости Кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией) 2007, которая проводилась под эгидой ВНОК, среди включенных 4248 амбулаторных больных ИБС, количество приступов стенокардии в неделю в среднем составило 8, а количество таблеток нитроглицерина, принимаемых в дополнение к базовой терапии за неделю – 9. Средняя ЧСС в популяции больных стенокардией составила 82 уд/мин. При этом более чем у половины больных ЧСС > 80 уд/мин.

Таким образом, терапия СС в целом по-прежнему остается неудовлетворительной: у многих больных, несмотря на лечение, сохраняется высокая частота приступов стенокардии и низкое качество жизни. Одной из главных причин недостаточно эффективного лечения больных СС является отсутствие необходимого контроля ЧСС.

Заключение

Учитывая возрастающее признание увеличенной ЧСС как фактора сердечно-сосудистого риска, значимой роли высокой ЧСС в патогенезе

ишемии миокарда, а, также принимая во внимание необходимость повышения эффективности лечения больных СС, рекомендуется шире использовать в фармакотерапии ИБС стратегии, направленные на снижение ЧСС (β -адреноблокаторы, антагонисты кальция недигидропиридино-

вого ряда, ингибиторы f-каналов синусового узла). При этом необходимо стремиться к достижению уровня ЧСС в покое 50-60 уд/мин, что способствует предупреждению ишемии миокарда и имеет благоприятное прогностическое значение для больных ИБС.

Эксперты ВНОК:

Академик РАН и РАМН Е.И. Чазов, академик РАМН Р.Г. Оганов, академик РАМН А.И. Мартынов, академик РАМН Р.С. Карпов, профессор, член-корр. РАМН В.И. Маколкин, проф., член-корр. РАМН Е.В. Шляхто, проф. А.А. Александров, проф. С.А. Бойцов, проф. Ю.А. Васюк, проф. Я.Л. Габинский, проф. А.С. Галявич, проф. М.Г. Глезер, проф. П.Я. Довгалецкий, проф. Ю.А. Карпов,

проф. Э.В.Кулешова, проф. Ю.М. Лопатин, проф. В.П. Лупанов, проф. В.Ю. Мареев, проф. С.Ю. Марцевич, проф. В.А. Милягин, проф. С.В. Недогода, проф. Н.Б. Перепеч, проф. Ю.М. Поздняков, проф. В.В. Скибицкий, проф. А.Л. Сыркин, проф. И.В. Фомин, проф. С.В.Шалаев, проф. С.А. Шальнова, проф. С.С. Якушин.

Литература

1. Fox K, Purcell H, Pepper J, et al. Management of angina pectoris. In: Camm J.A, Lüscher T.F., Serruys P.W. Cardiovascular Medicine. Blackwell Publishing 2006; 425-52.
2. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. Eur Heart J 2006; 27: 1341-81.
3. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J 2005; 26: 967-74.
4. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. Кардиология 2005; 10: 45-50.
5. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
6. Palatini P, Benetos A, Grassi G, et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. J Hypertens 2006; 24: 603-10.
7. Graham L, Atar D, Borch-sohnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehm316, 2007.
8. Комитет экспертов ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Приложение. Кардиоваск тер профил 2004.
9. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the management of patients with Chronic Stable angina. Am Heart J 2002.
10. Fox K, Ferrari R, Tendera M, et al., on behalf of the BEAUTIFUL Steering Committee. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morbidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL) Study. Am Heart J 2006; 152: 860-6.

Поступила 07/11-2007

Давид Меерович Аронов (к 75-летию со дня рождения)



30 октября 2007г исполнилось 75 лет известному кардиологу и ученому, доктору медицинских наук, профессору Давиду Мееровичу Аронову.

После окончания Ташкентского Государственного медицинского института Д.М. Аронов работал главным врачом Каганской районной больницы в сельсовете им. Фрунзе, потом — врачом в Бухарской областной больнице. Д.М. Аронов впервые в истории Бухарской области организовал кабинет ЭКГ. Там им было выполнено и опубликовано его первое научное исследование по электрической альтерации сердца. Это предопределило дальнейшие устремления молодого доктора — научная кардиология.

В 1959г Д.М. Аронов поступил в аспирантуру Института терапии АМН СССР в Москве, возглавляемого известным академиком А.Л. Мясниковым. По окончании аспирантуры и защиты кандидатской диссертации академик А.Л. Мясников предложил перспективному ученику продолжить свою врачебную и научную деятельность в институте.

Молодой ученый Д.М. Аронов активно и успешно работает как клиницист-исследователь, изучая проблемы атеросклероза и коронарной болезни сердца. Его научный руководитель, возглавлявший после смерти А.Л. Мясникова институт терапии, академик Е.И. Чазов в 1968г предлагает ему работу в первом, организованном в стране отделении кардиологической реабилитации для разработки нового перспективного направления. С тех пор успешное развитие реабилитационного направления в кардиологии в СССР и России тесно связано с именем Д.М. Аронова.

Д.М. Ароновым и его сотрудниками впервые была апробирована новая концепция по ускорению темпов реабилитации больных острым инфарктом миокарда. Он — инициатор раннего назначения тренирующих нагрузок таким больным и их раннего перевода в реабилитационные отделения санаториев, в организации и работе которых Д.М. Аронов прини-

мал активное участие. Полученные положительные результаты позволили на правительственном уровне создать в СССР государственную систему поэтапной реабилитации больных инфарктом миокарда, действующую и в настоящее время. В результате внедрения этого метода в медицинскую практику 82% лиц, перенесших инфаркт миокарда, в нашей огромной стране стали возвращаться к трудовой деятельности; до внедрения этой системы к труду возвращались 26% больных.

В 1971г Д.М. Аронов защищает докторскую диссертацию, посвященную вопросам патогенеза, диагностики, лечения и реабилитации больных коронарной болезнью сердца в молодом возрасте.

Д.М. Аронов публикует ряд книг по кардиологии, которые становятся классическими для его последователей и учеников. В 2000г вышла его книга «Лечение и профилактика атеросклероза», а в 2002г — книга «Функциональные пробы в кардиологии», выдержавшая три издания. Он — автор 9 монографий и более 400 печатных работ по актуальным вопросам кардиологии, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе, создатель 3 научных фильмов.

Для многих практикующих врачей книги Д.М. Аронова стали настольными.

В настоящее время Д.М. Аронов — руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины.

Давид Меерович Аронов известен своими оригинальными исследованиями по изучению патогенеза, лечению атеросклероза и ишемической болезни сердца. Д.М. Аронову принадлежат новые для нашей страны работы по теоретическому обоснованию и применению функциональных проб в диагностике ишемической болезни сердца. Он внес большой вклад в разработку методологии физических нагрузок и тренировок, применяемых в реабилитации и программах профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Важным направлением деятельности профессора Д.М. Аронова является оптимизация фармакотерапии больных ишемической болезнью сердца.

Д.М. Аронов — лидер в создании образовательной программы для пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и их родственников; автор большого количества научно-популярных книг, изданных массовыми тиражами, предназначенных для широкого круга читателей.

Давид Меерович — талантливый педагог, воспитавший плеяду врачей-кардиологов, реабилитологов и научных сотрудников; под его руковод-

ством защищены 6 докторских и около 30 кандидатских диссертаций.

Со свойственной ему энергией и энтузиазмом Д.М. Аронов проводит большую научно-общественную работу, являясь председателем секции реабилитации и вторичной профилактики Всероссийского научного общества кардиологов; регулярно организует Всероссийские конференции по кардиологической реабилитации и вторичной профилактике с широким привлечением к участию в них ведущих российских и зарубежных специалистов. В 2007г избран президентом вновь организованного Общества по вторичной профилактике и кардиореабилитации.

О международном признании деятельности Д.М. Аронова свидетельствует избрание его членом научного Совета по реабилитации и вторичной профилактике Всемирной Федерации Карди-

ологов, членом правления международной Ассоциации «Друзья сердца по всему миру». Д.М. Аронов входит в состав редакционных советов нескольких отечественных и двух международных журналов.

Будучи человеком большого личного обаяния, с разносторонними интересами и огромным опытом практической лечебной работы Давид Меерович щедро делится своими знаниями и опытом.

В научном и медицинском мире Д.М. Аронов пользуется большим авторитетом и заслуженным уважением, имеет репутацию серьезного ученого и прекрасного врача.

Ученики, сотрудники и редколлегия журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» сердечно поздравляют дорогого Давида Мееровича Аронова с юбилеем и желают ему доброго здоровья, счастья и дальнейших творческих успехов.

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Московское научное общество по проблемам женского здоровья
Всероссийское научное общество кардиологов
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии

II Всероссийская конференция
Проблемы женского здоровья и пути их решения
Москва, 7-8 февраля 2008г

Информационное письмо

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие во II Всероссийской конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения» 7-8 февраля 2008г.

Место проведения: Российская академия государственной службы при Президенте РФ (РАГС) (Москва, проспект Вернадского, 84).

Тематика конференции:

- организация медицинской помощи женщинам во время беременности, родов;
- профилактика, диагностика, особенности течения и лекарственная терапия заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, пищеварения, почек, психической сферы, эндокринных заболеваний и т.д.;
- профилактика и лечение онкологических заболеваний;
- особенности ведения девочек-подростков, женщин в период беременности и перименопаузе;
- актуальные вопросы охраны репродуктивного здоровья женщин;
- новые лекарственные средства и технологии;
- особенности применения хирургических методов лечения у женщин.

Научная программа конференции включает научные доклады и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, пленарные доклады, лекции.

Регистрация:

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета копию квитанции или платежного поручения (Организационный взнос не включает стоимость опубликования тезисов) - до 20 декабря 2007г – 1200 рублей, с 20 декабря – 1500 рублей. Опубликование тезисов (одна работа) – 400 рублей. Сумма не включает стоимость сборника тезисов.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты не принимаются!

Банковские реквизиты:

Получатель платежа: ООО «Медикал Комьюникейшнз»
Р/С 40702810300001000802 в ЗАО КБ «Юникбанк»
К/С 30101810100000000668
БИК 044585668 ИНН / КПП 7732502259 / 773201001
ОГРН 1047796658634 ОКПО 74143181

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Петров И.И. в материалах конференции, оргвзнос за участие Иванова И.И. в конференции «проблемы женского здоровья и пути их решения».

Правила оформления тезисов:

1. Текст должен быть напечатан в редакторе MS Word, шрифтом Times New Roman 12, через 1 интервал, объем – 1 страница (А 4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см.
2. Название печатается заглавными буквами без сокращений, С новой строки указываются фамилии авторов (инициалы ставятся после фамилии). С новой строки – полное официальное название учреждения без сокращений и город.
3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на литературные источники.
4. Файл должен иметь в названии фамилию первого автора и город, набранные без пробелов, Если от одного автора или группы авторов направляется более одной работы, то в конце названия файла ставится цифра 1, 2, 3 (например, ПетровМосква, ПетровМосква1).

Тезисы, полученные после 15 декабря 2007г, а также присланные по факсу, рассматриваться не будут.

Оплаченные тезисы должны быть высланы **не позднее 15 декабря 2007г** по почте (с обязательным приложением электронного варианта!) или по e-mail (с пометкой «Тезисы для конференции по ПЖЗ»):

Адрес: 127473, Москва, а/я 82. E-mail: pjz2008@gzrf.ru

Адрес оргкомитета:

127473, Москва, ул. Достоевского 31/33, корпус А, 7 этаж

Контактный телефон: (499) 972-96-12

e-mail: pjz2008@gzrf.ru

Официальный сайт: <http://www.gzrf.ru>

Опечатка

В приложении № 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» № 6 за 2007 года в российских рекомендациях «Диагностика и лечение метаболического синдрома» на странице 11 в таблице 3 допущена опечатка.

Таблица 3 должна быть такой:

Таблица 3

Критерии диагностики СД и других видов гипергликемии (ВОЗ, 1999)

	КОНЦЕНТРАЦИЯ ГЛЮКОЗЫ (ммоль/л)		
	Цельная кровь		Плазма
	Венозная	Капиллярная	Венозная
		НОРМА	
Натощак	3,3–5,5	3,3–5,5	4,0–6,1
через 2 ч после ТТГ	<6,7	<7,8	<7,8
		СД	
Натощак	≥6,1	≥6,1	≥7,0
или через 2 часа после ТТГ или через 2 часа	≥10,0	≥11,1	≥11,1
после приема пищи (постприандиальная гликемия)			
или случайное определение гликемии в любое время дня вне зависимости от времени приема пищи	≥11,1	≥11,1	
		НТГ	
Натощак (если определяется)	<6,1	<6,1	<7,0
Через 2 часа после ТТГ	6,7–10,0	7,8–11,1	7,8–11,1
		НАРУШЕННАЯ ГЛИКЕМИЯ НАТОЩАК	
Натощак	≥5,6	≥5,6	≥6,1
	<6,1	<6,1	<7,0
Через 2 часа (если определяется)	<6,7	<7,8	<7,8

Перечень материалов, опубликованных в 2007 году в журнале
«Кардиоваскулярная терапия и профилактика»

Передовая статья

Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.

Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем №8 (7-14)

Оригинальные статьи

Эпидемиология и профилактика

Акимов Е. В., Кузнецов В.А., Гафаров В.В., Смазнов В.Ю.

Динамика распространенности ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии
в женской популяции Тюмени: пятилетний мониторинг №1 (5-10)

Денисова Д.В., Буракова С.В., Завьялова Л.Г.

Семейные ассоциации факторов риска ишемической болезни сердца у подростков №1 (11-17)

Изможжерова Н.В., Попов А.А., Тагильцева Н.В., Андреев А.Н., Стрюкова О.Ю., Козулина Е.В.

Сердечно-сосудистые заболевания у женщин с психоэмоциональными расстройствами в
климактерии №8 (77-80)

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

Первичная и вторичная профилактика цереброваскулярной недостаточности
при использовании симвастатина №6 (46-53)

Розанов В.Б. Александров, А.А., Перова Н.В., Шугаева Е.Н., Зволинская Е.Ю.

Устойчивость и прогностическое значение нарушений липидного спектра крови в подростковом возрасте:
22-летнее проспективное наблюдение №5 (85-93)

Попов А.А., Изможжерова Н.В., Тагильцева Н.В., Андреев А.Н., Стрюкова О.Ю., Козулина Е.В.

Динамика массы тела и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин
в климактерическом периоде №8 (69-76)

Артериальная гипертония

Вебер В.Р., Рубанова М.П., Жмайлова С.В., Губская П.М.

Прогноз развития сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией
с различными вариантами ремоделирования сердца №7 (21-24)

Волков В.С., Корикина Л.Н.

Динамика ауторозеткообразования в периферической крови у больных гипертонической
болезнью на фоне лечения №7 (10-12)

Горбунов В.М., Оганов Р.Г., Платонова Е.В., Деев А.Д.

Сравнительная информативность трех методов измерения артериального давления
в оценке эффективности антигипертензивной терапии №4 (5-12)

Дьякова Т.А., Фомина И.Г., Гайдамакина Н.Е.

Влияние курения на функцию почек у молодых мужчин при ранних степенях эссенциальной
артериальной гипертензии №7 (13-15)

Елисеева Е.В., Гайдарова О.В., Борушнова О.В., Шапкина Л.А., Морозова А.М.

Возможности использования рилменидина для фармакотерапевтической коррекции
эндотелиальной дисфункции у женщин с артериальной гипертензией, сахарным диабетом

2 типа и висцеральным ожирением №8 (15-20)

Клименко Н.Ю., Дробот Н.В., Кастанаян А.А., Калтыкова В.В., Гусейнова Э.Ш.

Особенности течения артериальной гипертензии в сочетании с туберкулезным процессом
и возможности ее медикаментозной коррекции №5 (34-41)

Маркова Л.И., Радзевич А.Э., Самсонова И.В., Васильева Е.В.

Оценка влияния рамиприла на мозговой кровоток и микроциркуляцию
у больных гипертонической болезнью №7 (16-20)

Мартынюк Т.В., Колос И.П., Чазова И.Е. от имени группы соисследователей программы СТРАТЕГИЯ

Эффективность и безопасность фиксированной комбинации малых доз периндоприла/ индапамида
у пациентов с артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики
(многоцентровое, открытое, проспективное исследование СТРАТЕГИЯ) №8 (21-27)

<i>Марцевич С. Ю., Толпыгина С. Н., Шилова Е. В., Кутишенко Н. П., Лерман, Дмитриева Н. А., Лукина Ю. В., Воронина В.П., Серажим А. А.</i>	
Препараты бисопролола в сравнительном исследовании эффективности и переносимости оригинального препарата и его дженерика у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией . . .	№6 (15-21)
<i>Назарова О.А., Фомин Ф.Ю., Масленникова О.М., Шутемова Е.А., Березина А.М., Васильева О.А., Келеш М.В.</i>	
Скорость распространения пульсовой волны у пациентов с артериальной гипертензией . . .	№2 (19-22)
<i>Недогода С.В., Брель У.А., Чаляби Т.А.</i>	
Различная эффективность антагониста рецепторов ангиотензина II и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента в коррекции когнитивных нарушений при артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста . . .	№3 (11-18)
<i>Недогода С.В., Чаляби Т.А., Цома В.В., Брель У.А., Мазина Г.В.</i>	
Сравнительная эффективность оригинального и генерического лозартана у больных артериальной гипертензией . . .	№6 (10-14)
<i>Попугаев А.И., Рыбаков Д.А., Банщиков Г.Т., Коляшко А.А., Касимов Р.А., Калинина А.М.</i>	
Регистр артериальной гипертензии в Вологодской области . . .	№2 (23-27)
<i>Тимашева Я.Р., Насибуллин Т.Р., Закирова А.Н., Мустафина О.Е.</i>	
Полиморфизм гена фактора некроза опухолей альфа у больных эссенциальной артериальной гипертензией . . .	№6 (5-9)
<i>Трусов В.В., Аксенов К.В., Чернышова Т.Е.</i>	
Моксонидин в терапии артериальной гипертензии у женщин с метаболическим синдромом в период менопаузы . . .	№4 (13-19)
<i>Улимбашева Э.С., Варакин Ю.Я., Чудопал С.М.</i>	
Повторные инсульты у больных артериальной гипертензией (по данным регистра инсульта в городе Нальчике) . . .	№4 (20-24)
<i>Фомина И.Г., Брагина А.Е., Салимжанова Ю.Н.</i>	
Особенности центральной и почечной гемодинамики у мужчин и женщин в возрасте 40—60 лет больных гипертонической болезнью сердца . . .	№7 (5-9)
<i>Чазова И.Е., Мартынюк Т.В.</i>	
Возможности применения фиксированной комбинации периндоприл/индапамид у пациентов с артериальной гипертензией при недостаточном контроле артериального давления . . .	№1 (18-22)
<i>Чазова И.Е., Чихладзе Н.М., Белоусов Ю.Б., Егорова Н.А., Сивакова О.А., Сахнова Т.А., Яровая Е.Б.</i>	
Исследование эффективности применения лозартана у больных артериальной гипертензией (исследование ЭЛЛА) . . .	№2 (5-11)
<i>Чихладзе Н.М., Самедова Х.Ф., Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Колос И.П., Литонова Г.Н., Чазова И.Е.</i>	
Эффективность применения комбинации трандолаприла и верапамила SR у больных артериальной гипертензией . . .	№2 (12-18)
<i>Шакирова Р.М., Галявич А.С.</i>	
Эффективность карведилола в комплексной терапии больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в сочетании сахарным диабетом 2 типа . . .	№5 (25-29)
<i>Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В.</i>	
Артериальная гипертензия глазами амбулаторных пациентов. Первые результаты исследования ГАРАНТ . . .	№5 (30-33)
<i>Шальнова С.А., Деев А.Д. от имени исследователей</i>	
Влияние фиксированных комбинаций эналаприла и гидрохлоротиазида на течение артериальной гипертензии. II часть исследования ГАРАНТ . . .	№8 (28-33)
<i>Шарандак А.П., Кириченко Л.Л., Дворянчикова Ж.Ю., Цека О.С., Королев А.П., Королева М.В., Лилин Е. Т.</i>	
О преобладающем влиянии средовых факторов на вариабельность и суточный ритм артериального давления у больных артериальной гипертензией . . .	№1 (23-27)
<i>Шилкина Н.П., Юнонин И.Е., Пизова Н.В., Соколова Н.В., Волкова Е. В., Григорьева Е.В.</i>	
Влияние комбинированного препарата периндоприла с индапамидом на суточный профиль артериального давления и параметры центральной гемодинамики у больных артериальной гипертензией, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения . . .	№3 (5-10)

Ишемическая болезнь сердца

Амиров Н.Б., Потапова М.В., Ишкинеев Ф.И., Тухватуллина Г.В., Ефимова Н.Г., Мингазутдинова Л.Ф.

Применение аторвастатина у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией для коррекции дислипидемии №7 (55-58)

Белая О.Л., Федорова Н.В., Фомина И.Г.

Гипергомоцистеинемия и процессы перекисного окисления липидов при стабильных формах ИБС №1 (41-46)

Белов В.В., Харламова У.В.

Взаимосвязь переносимости физической нагрузки с показателями свободно-радикального окисления и нитроксидэргической системы у больных нестабильной стенокардией при лазерном облучении крови №7 (47-50)

Боева О.И., Ягода А.В., Кощеева Е.А.

Конституционально-генетическая модель повышенного риска развития ишемической болезни сердца №4 (25-29)

Васильева А.Е., Георгадзе З.О., Володина В.А., Варгина Т.С., Фомина И.Г.

Изменение сократительной функции миокарда и индекса массы тела у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа №4 (30-36)

Волков В.С., Нилова С.А.

Повышенное потребление поваренной соли — важный и независимый фактор риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца №8 (34-38)

Гельцер Б.И., Соляник Е.В., Якухная Е.В., Карпинская Ю.Ю., Шувалова Е.Л.

Исследование качества жизни у больных хронической ишемической болезнью сердца на фоне антиангинальной терапии №7 (31-35)

Георгадзе З.О., Фомина И.Г., Гайдакина Н.Е., Фролова А.И., Варгина Т.С., Васильева А.Е., Галанина Н.А.

Нарушения локальной сократительной функции миокарда у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа №7 (36-40)

Довгалецкий П.Я., Рыбак О.К., Бурлака А.Н., Каткова Л.А., Лазарева Е.В., Довгалецкий Я.П., Сорокин А.В.

Влияние синусовой аритмии на показатели временной дисперсии интервала QT у практически здоровых лиц и больных ишемической болезнью сердца №7 (41-46)

Керефова З.Ш., Жилова И.И., Эльгаров А.А.

Ишемическая болезнь сердца у водителей автотранспорта (частота, профессиональная работоспособность) №7 (25-30)

Малинова Л.И., Довгалецкий П.Я.

Состояние гемореологической системы больных ишемической болезнью сердца: прогностическое значение №3 (19-24)

Лебедева Н.Б., Лебедев О.В., Шаф Е.В., Осокина А.В., Якушева Е.Ю., Барбараш О.Л.

Особенности психосоциального статуса больных инфарктом миокарда и их влияние на течение заболевания в зависимости от пола №1 (28-33)

Патарая С.А., Преображенский Д.В.

Клиническое значение повышенных уровней аполипопротеина-В при ишемической болезни сердца №7 (51-54)

Пирогов А.Л., Сеницын С.П., Руфанова, В.К., Ермак Е.М., Давыдова Е.В.

Эффект использования симвастатина при лечении ишемической болезни сердца у пациентов старческого возраста №5 (5-11)

Сергиенко И.В., Семёнова А.Е., Масенко В.П., Хабибуллина Л.И., Габрусенко С.А., Кухарчук В.В., Беленков Ю.Н.

Влияние реваскуляризации миокарда на динамику сосудистого эндотелиального и трансформирующего факторов роста у больных ишемической болезнью сердца №5 (12-17)

Хурс Е.М., Зиновьева Ю.А., Поддубная А.В., Коцюба И.И., Смоленская О.Г.

Влияние триметазидина МВ на ремоделирование сердца у больных стабильными формами ишемической болезни сердца №1 (34-40)

Шарданов Н.А., Аргасова Е.К., Батырбекова Л.М., Курданова М.Х., Курданов Х.А.

Влияние периндоприла на показатели суточной вариабельности сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения №4 (37-40)

Широкова Т.Е., Бурячковская Л.И., Сумароков А.Б., Учитель И.А., Попов Е.Г., Ваваев А.В.

Значение активации тромбоцитов и изменений эритроцитов в возникновении тромботических и реологических нарушений при ишемической болезни сердца №5 (18-24)

Инфаркт миокарда

Болдуева С.А., Шабров А.В., Бурак Т.Я., Леонова И.А., Самохвалова М.В., Жук В.С., Быкова Е.Г.

Основные факторы, прогнозирующие риск внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда №8 (39-45)

Болдуева С.А., Шабров А.В., Леонова И.А., Бурак Т.Я., Самохвалова М.В., Трофимова О.В., Быкова Е.Г., Гимгина А.Е.

Клинико-психологические факторы, влияющие на риск внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда №7 (59-66)

Рябов В.В., Марков В.А., Попонина Ю.С., Суслова Т.Е., Крылов А.Л., Попов С.В., Карпов Р.С.

Цитокины и аутологичные мононуклеарные клетки костного мозга в процессах восстановительной регенерации при инфаркте миокарда №5 (79-84)

Сергеев Ю.Д., Бисюк Ю.В.

О некоторых дефектах диагностики и их причинах при оказании экстренной кардиологической помощи №7 (67-70)

Телкова И.Л., Карпов Р.С.

Диагностическая и прогностическая значимость гликемии в остром периоде инфаркта миокарда №8 (46-51)

Харламов А.Н., Смоленская О.Г., Габинский Я.Л., Бос Э.К.

Сравнительный анализ интрамиокардиальной аутологичной трансплантации постнатальных стволовых клеток из периферической крови и жировой ткани у больных в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST после эффективной тромболитической реперфузии и стентирования коронарных артерий №8 (52-59)

Шалаев С.В., Енина Т.Н.

Всегда ли целесообразно позднее «открытие» окклюзированной коронарной артерии у больных инфарктом миокарда? №6 (30-33)

Шалаев С.В., Серещева А.Х., Остроумова Л.А., Петрик Е.С.

Влияние клопидогрела на эффективность тромболитической терапии и клиническое течение инфаркта миокарда с подъемами сегмента ST (30-дневное наблюдение) №4 (41-46)

Хроническая сердечная недостаточность

Белов В.В., Ильичева О.Е.

Обратимость проявлений хронической сердечной недостаточности у больных хронической болезнью почек №1 (68-72)

Ольбинская Л.И., Найманн Ю.И.

Рациональная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности с повышенной активностью эндотелина-1: место β-адреноблокатора небиволола №1 (61-67)

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

Депрессивные нарушения у пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью №6 (34-39)

Аритмии

Ветлужский А.В., Фомина И.Г.

Состояние вегетативной нервной системы и нарушения ритма у больных с рецидивирующей фибрилляцией предсердий по данным длительного мониторингирования электрокардиограммы №4 (47-51)

Минаков Э.В., Ковалев С.А., Белов В.Н., Белова Е.А.

Валидность опросников, используемых для оценки качества жизни больных с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза №7 (71-73)

Оганов Р.Г., Фомина И.Г., Тарзимова А.И. и соавторы

Эффективность терапии пропafenоном в сочетании с лизиноприлом при сохранении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий и артериальной гипертензией (ПРОМЕТЕЙ-III) №8 (60-63)

Фомина И.Г., Кулешов Н.П., Логанова Л.В., Моргунов Н.Б., Тарзимова А.И.

Роль медико-генетического консультирования в первичной профилактике аритмий №7 (74-77)

Фомина И.Г., Махнач Г.К., Затеищикова Д.А.

Вариабельность сердечного ритма у больных бронхиальной астмой №5 (42-45)

Кардиомиопатии

Табакьян Е.А., Тоневский А.Г., Атауллаханова Д.М., Заруба А.Ю., Кухарчук В.В.

Определение аутоантител против β1-адренорецептора и влияние их удаления на сократительную функцию миокарда левого желудочка у больных дилатационной кардиомиопатией №3 (25-32)

Метаболический синдром и сахарный диабет

Мамырбаева К.М., Мычка В.Б., Сергиенко В.Б., Чазова И.Е.

Метаболический синдром и антагонисты рецепторов ангиотензина II №2 (42-51)

Мычка В.Б., Масенко В.П., Флегонтова Н.В., Атауллаханова Д.М., Сергиенко В.Б., Чазова И.Е.

Метаболические эффекты и органопротективное действие периндоприла
у больных с метаболическим синдромом №2 (34-41)

Успенский Ю.П., Балукова Е.В.

Депрессивные расстройства и их коррекция в комплексном лечении больных
с метаболическим синдромом №3 (33-37)

Чазова И.Е., Мычка В.Б.

Необходимость применения диуретиков у больных с метаболическими нарушениями №2 (28-33)

Метаболические нарушения

Любшина О.В., Верткин А.Л., Левин Я.И.

Особенности сна при ожирении №1 (73-78)

Хасина М.А., Трофимова Е.И., Лемешко Т.Н., Артюкова О.А.

Особенности методологического подхода к выявлению факторов риска развития метаболических
нарушений у лиц с абдоминальным ожирением первой степени №1 (79-83)

Дислипидопротеидемии

Александрович О.В., Озерова И.Н., Перова Н.В., Метельская В.А., Олферьев А.М., Шукина Г.Н.

Взаимосвязь инсулинорезистентности и показателей липид-транспортной
системы при нормогликемии натощак №5 (64-69)

Громнацкий Н.И., Середицкая Ж.Е., Лазарева Н.В.

Липид-корректирующая и дезагрегационная активность аликора у пациентов
с умеренной гиперхолестеринемией №5 (57-63)

Драпкина О.М., Клименков А.В., Суховская И.И., Ивашкин В.Т.

Опыт применения симвастатина у пациентов с заболеваниями печени №5 (70-75)

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

Семейный дефект аполипопротеина В-100: молекулярная основа заболевания
и клинико-биохимические особенности пациентов №6 (40-45)

Минаков Э.В., Бабенко Н.И., Поповская Ю.В.

Эффективность применения аторвастатина для коррекции дислипидемии у больных ишемической болезнью
сердца и гипертонической болезнью с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений №5 (76-78)

Соколов Е.И., Шукина Г.Н., Метельская В.А., Перова Н.В., Горбачева О.И., Озерова И.Н.,

Литинская О.А., Александрович О.В.

Диагностика скрытых атерогенных дислипидопротеидемий с помощью генетического
анализа монозиготных близнецов №5 (46-51)

Чепетова Т.В., Мешков А.Н., Рожкова Т.А., Малышев П.П., Кухарчук В.В.

Фенотипическая характеристика выраженной гипертриглицеридемии №5 (52-56)

Острый коронарный синдром

Габинский Я.Л., Гришина А.А.

Структура летальности больных острым коронарным синдромом на догоспитальном этапе №6 (22-29)

Атеросклероз

Ивлева А.Я., Алексеева Л.А., Полубоярова Н.М.

Выбор липид-снижающего статина для реализации стратегии риска в профилактике
сердечно-сосудистых осложнений №1 (54-60)

Шальнова С.А., Деев А.Д.

Уроки исследования ОСКАР - «Эпидемиология и особенности терапии пациентов
высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006 гг.» №1 (47-53)

Пролапс митрального клапана

Аль-Хасан Уасфи Хосни, Бурсиков А.В., Скрицкая О.Ю., Полятыкина Т.С.

Качество жизни у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана
в зависимости от уровня артериального давления №4 (52-56)

Пороки сердца

Чепурненко С.А.

Антиокислительный статус и степень выраженности гипоксии при различных типах компенсаторно-приспособительных реакций у юношей с пролапсом митрального клапана №8 (64-68)

Сердечно-сосудистая хирургия

Барбараш О.Л., Тавлуева Е.В., Кротиков Ю.В., Сизова И.Н., Барбараш Л.С.

Применение эналаприла у больных после протезирования митрального клапана №4 (57-62)

Мальгина М.П., Игнатъева О.И., Морошкина Н.В., Скоробогатова Ю.В., Недошивин А.О., Беркович О.А.

Исследование эффективности, безопасности и влияния на функциональное состояние эндотелия гиполипидемической терапии аторвастатином у больных ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожные коронарные интервенционные вмешательства. №3 (50-55)

Сидоренко Г.И., Комиссарова С.М.

Определение риска сердечно-сосудистых осложнений при плановых кардиохирургических вмешательствах №3 (38-43)

Сейидов В.Г., Фисун А.Я., Евсюков В.В., Любчук И.В., Бобырев С.Е., Арутюнов Э.В.

Сравнение отдаленных результатов эндоваскулярного лечения и коронарного шунтирования в течение 5 лет наблюдения №3 (44-49)

Разное

Заводчиков А.А., Красивина И.Г., Носкова А.С., Лаврухина А.А., Илларионова С.М., Бутусова С.В.

Гемодинамические факторы эффективности физических тренировок у больных ревматоидным артритом №4 (63-66)

Сивакова О.А., Чихладзе Н.М., Балахонова Т.В., Федорова В.И., Чазова И.Е.

Клинические проявления и особенности ультразвуковой диагностики неспецифического аортоартериита при синдроме поражения ветвей дуги аорты №2 (59-65)

Татарский Б.А.

Использование ω-3 полиненасыщенных жирных кислот для профилактики фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования №2 (52-58)

Хирманов В.Н., Русанов О.А., Джармукли Н.

Этиология и прогноз при синкопальных состояниях у пациентов старше 35 лет №1 (84-88)

Ягода А.В., Гладких Н.Н.

Эндотелиальные вазоактивные медиаторы у молодых пациентов с малыми аномалиями сердца №3 (56-60)

Методические рекомендации

Константинов В.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Тимофеева Т.Н., Капустина А.В., Баланова Ю.А., Иванов В.М.,

Лельчук И.Н., Муромцева Г.А.

Методические аспекты мониторингирования эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии среди населения Российской Федерации в ходе выполнения целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации на 2002-2008 гг.» №2 (66-70)

Оганов Р.Г., Фомина И.Г., Тарзиманова А.И.

Пропафенон в лечении нарушений сердечного ритма (методические рекомендации) №7 (116-122)

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Акимова Е. В., Кузнецов В.А., Гафаров В.В., Каюмова М.М., Смазнов В.Ю.

Распространенность и интенсивность курения у мужчин неорганизованной популяции с выявленной сердечно-сосудистой патологией №4 (80-85)

Розанов В.Б., Александров А.А., Шугаева Е.Н., Масленникова Г.Я., Смирнова С.Г.

Прогностическое значение избыточной массы тела у мальчиков-подростков: 10-летнее проспективное наблюдение №4 (72-79)

Тагильцева Н.В., Изможерова Н.В., Попов А.А., Андреев А.Н.

Факторы сердечно-сосудистого риска у женщин с гиперурикемией в климактерии №4 (67-71)

Клинические исследования

Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллеваальде С.В., и соавторы из других городов России

Возможности улучшения контроля артериальной гипертензии путем рационального использования диуретиков по результатам Российской научно-практической программы АРГУС-2 №3 (61-67)

Сусеков А.В., Рожкова Т.А., Трипотень М.И., Погорелова О.А., Кулев Б.Д., Балахонова Т.В., Зубарева М.Ю., Масенко В.П., Рогоза А.Н., Кухарчук В.В. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР: Часть II. Эффект аторвастатина на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки	№3 (68-75)
Клиническое наблюдение	
Габинский Я.Л., Харламов А.Н., Фрейдлина М.С., Хамитова В.М., Леонтьева Н.А. Случай летального исхода от осложнений прогрессирующего синдрома Пиквика	№8 (81-87)
Мнение по проблеме	
Абдуева Р.А., Самойленко В.В., Маколкин В.И. Медикаментозная терапия у больных приобретенным аортальным стенозом	№8 (88-92)
Барышникова Г.А. Сердечно-сосудистые заболевания и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента: фокус на эналаприл	№6 (69-74)
Белоусов Ю.Б., Манешина О.А., Ерофеева С.Б. Новый взгляд на контроль частоты сердечных сокращений в снижении смертности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: возможности ивабрадина нового ингибитора I _f тока	№6 (58-68)
Бойцов С.А. Следствия и уроки исследования ASCOT	№6 (91-97)
Бойцов С.А., Ипатов П.В., Кротов А.В. Смертность и летальность от болезней системы кровообращения, актуальность развития первой помощи для их снижения	№4 (86-95)
Бубнова М.Г. Новые возможности в лечении пациента высокого сердечно-сосудистого риска. Розувастатин и перспективы его применения в клинической практике	№6 (75-82)
Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Иванова С.В., Амирбегишвили И.М., Герасимова Н.И., Ющук Е.Н., Крикунова О.В., Бицурев В.Г. Натрийуретические пептиды и хроническая сердечная недостаточность у больных артериальной гипертензией	№2 (75-79)
Васюк Ю.А., Школьник Е.Л. Старые принципы - новые горизонты в лечении ишемической болезни сердца	№1 (92-98)
Данилов Н.М., Горгадзе Т.Т., Савченко А.П., Чазова И.Е. Факторы риска рестеноза после коронарного стентирования у больных с метаболическим синдромом	№2 (71-74)
Драпкина О.М., Чапаркина С.М., Ивашкин В.Т. Головокружения в практике врача-интерниста	№4 (107-114)
Задонченко В.С., Адашева Т.В., Мацевич М.В. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в терапии артериальной гипертензии: зофеноприл — классоспецифичные эффекты и дополнительные преимущества	№2 (85-92)
Затейщиков Д.А., Данковцева Е.Н. Место нитратов в современной кардиологии	№2 (80-84)
Ивлева А.Я. Кандесартана цилексетил в превентивной терапии сердечно-сосудистых заболеваний	№6 (83-90)
Карпов Ю.А. Новые ориентиры в контроле артериальной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца на основе рекомендаций по лечению артериальной гипертензии ЕОАГ/ЕОК 2007г	№7 (78-83)
Марцевич С.Ю. Современное лечение артериальной гипертензии: изменились ли позиции бета-адреноблокаторов?	№4 (96-98)
Лопатин Ю.М. Выбор оптимальной комбинации нейрогуморальных модуляторов при хронической сердечной недостаточности: уроки исследования CHARM-Added	№3 (76-81)
Лопатин Ю.М. Пульс-урежающие антиангинальные препараты: что определяет их выбор?	№7 (84-89)

Небиеридзе Д.В.

Комбинированная терапия артериальной гипертензии: фокус на плейотропные эффекты №4 (99-102)

Небиеридзе Д.В., Мелия А., Кулиева Г.Р.

Бета-адреноблокаторы в клинической практике: все ли они одинаковы? №3 (90-93)

Небиеридзе Д.В., Папова Ф.А., Иванишина Н.С., Сафарян А.С., Винницкая Н.Л., Мелия А.

Проблема эффективности лечения артериальной гипертензии у курящих пациентов №1 (89-91)

Привалова Е.В.

Современный взгляд на применение блокаторов β -адренергических рецепторов у пожилых

больных с хронической сердечной недостаточностью №3 (94-99)

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

Влияние нифедипина на клетки крови и реологию при артериальной гипертензии у беременных №6 (54-57)

Татарский Б.А.

Пароксизмальные формы фибрилляции предсердий: выбор купирующей терапии №3 (82-89)

Терещенко С.Н., Акинина А.В., Жиров И.В., Котаева Е.А.

Дифференцированное применение бета-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности №8 (93-98)

Терещенко С.Н., Жиров И.В.

Рефрактерная стенокардия: что мы можем предложить пациенту? №4 (103-106)

Чихладзе Н.М., Чазова И.Е.

Возможности применения комбинированной терапии верапамилом и трандолаприлом

у больных артериальной гипертензией в группах высокого риска №8 (99-105)

Шляхто Е.В., Панов А.В., Гордеев М.Л., Татарский Б.А., Тотолян А.А.

Возможности улучшения прогноза у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования №5 (94-98)

Обзоры литературы

Аронов Д.М., Лупанов В.П.

Исследование COURAGE: обескураживают или воодушевляют его результаты? №7 (95-104)

Аронов Д.М., Соколова О.Ю., Гутковская Л.А.

Воплощение идеи вторичной профилактики коронарной болезни сердца в реальной практике №1 (105-113)

Асташкин Е.И., Глезер М.Г.

Пейсмекерные f-каналы миоцитов синусового узла, как новая терапевтическая мишень для снижения частоты сердечных сокращений №8 (106-115)

Багманова З.А.

Миокардиальные мостики коронарных артерий №6 (125-130)

Бойцов С.А., Явелов И.С., Шальнова С.А., Якушин С.С., Лиферов Р.А., Никулина Н.Н.

Национальный регистр острого коронарного синдрома в России: современное состояние и перспективы №4 (115-120)

Гаспарян А.Ю., Петросян А.Г.

Вовлечение сердца в патологический процесс при периодической болезни №6 (117-124)

Гиляревский С.Р.

Роль нитратов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: научные доказательства и клиническая практика №3 (116-121)

Загидуллин Н.Ш., Michels G., Загидуллин Ш.З.

Статины и их антиаритмическая активность Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Секция хронической ишемической болезни сердца №8 (5-7)

Кириченко Л.Л., Королев А.П., Гацура С.В., Головкова О.Б., Королева М.В.

Применение комбинированных препаратов в антигипертензивной терапии №6 (103-108)

Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Шаварова Е.К.

Безопасность статинов: реальное и надуманное №2 (105-112)

Константинов В.В., Шальнова С.А., Киреев С.В., Тимофеева Т.Н., Шестов Д.Б., Капустина А.В.,

Баланова Ю.А., Лельчук И.Н., Деев А.Д.

Относительный риск смертности среди женского населения в связи со статусом курения, употреблением алкоголя и уровнем образования №3 (100-105)

Носкова А.С., Лаврухина А.А.

Физические нагрузки как модуляторы периферических факторов развития хронической сердечной недостаточности №1 (114-119)

Погосова Г.В., Белова Ю.С., Рославцева А.Н.

Приверженность к лечению артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца - ключевой элемент снижения сердечно-сосудистой смертности №1 (99-104)

Попов В.В., Радзевич А.Э.

Современные подходы к коррекции электрической нестабильности миокарда и улучшению прогноза у больных ишемической болезнью сердца №3 (106-115)

Радзевич А.Э., Евдокимова А.Г., Коняхин А.Ю., Попов В.В.

Применение β-адреноблокаторов у больных ишемической болезнью сердца. Данные доказательной медицины №7 (105-115)

Ратова Л.Г., Чазова И.Е.

Изолированная систолическая артериальная гипертензия №2 (93-104)

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

Антагонист кальция нифедипин в лечении артериальной гипертензии у беременных: за и против №2 (113-119)

Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т.

Гипертрофия левого желудочка: прогностическое значение, патогенез и возможность обратного развития. Фокус на блокаторы ангиотензиновых рецепторов №6 (109-116)

Терещенко С.Н., Жиров И.В.

К вопросу о применении внутривенных β-адреноблокаторов у пациентов с острым коронарным синдромом №7 (90-94)

Фомин В.В., Моисеев С.В., Сагинова Е.А.

Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа: обладают ли блокаторы рецепторов ангиотензина II особыми преимуществами? №3 (126-131)

Хлопонин Д.П., Кроотова Ю.Н., Иванов И.В.

Особенности фармакологии современных ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (на примере моэксиприла) №5 (99-106)

Шальнова С.А., Вихирева О.В.

Новые рубежи в лечении артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом №6 (98-102)

Шувалова Ю.А., Мешков А.Н., Каминный А.И., Пиксина Г.Ф., Кухарчук В.В.

Патофизиологические механизмы и генетические маркеры рестеноза после чрескожных коронарных вмешательств №5 (107-114)

Лекция

Остроумова О.Д.

Головокружение в практике врача-терапевта. Возможности препарата беттагистина дигидрохлорида ... №7 (123-126)

В помощь практическому врачу

Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В.

Возможности использования модели SCORE в клинической практике №1 (125)

Пишут практические врачи

Невзоров Н. М., Разова Т. Г., Маркевич Ю. Н.

Опыт применения аэрозоля нитроглицерина на догоспитальном этапе №6 (131-133)

Конгрессы, конференции, форумы и симпозиумы

Голиков А.П.

Первый Национальный Конгресс терапевтов (Москва, 13 ноября 2006г) №2 (122)

Доцицин В.Л.

Использование эфиров растительных станола для профилактики и лечения атеросклероза (Международный симпозиум «Сердце и разум», Берлин, октябрь 2006) №1 (122-124)

Масленникова Г.Я.

IX Всероссийский научно-образовательный форум «Кардиология 2007» №3 (132-135)