



ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

8(5)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2012

**Beta-blockers and erectile function in hypertension:
the CABRIOLET trial**
**Бета-блокаторы и эректильная функция при АГ:
исследование КАБРИОЛЕТ**

**Elevated heart rate as a cardiovascular risk factor
in rheumatoid arthritis**
**Высокая ЧСС – сердечно-сосудистый фактор риска
при ревматоидном артрите**

**Антитела к β_1 -адренорецепторам
и M_2 -холинорецепторам при желудочковых аритмиях**

**Лечение перед инфарктом миокарда
и госпитальная смертность**

Гиполипидемическая эффективность розувастатина

**Терапия сердечно-сосудистых заболеваний
у беременных женщин**

Урапидил при гипертонических кризах

Стенозирующий коронарный атеросклероз и ИБС

Представлен в EMBASE, DOAJ, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory
и Российском индексе научного цитирования

www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com

РФК

Метозок®
метопролола сукцинат

Замедляя ритм – продлевает жизнь

РЕКЛАМА



акрихин

Люди заботятся о Людях

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Всероссийское научное
общество кардиологов

Государственный
Научно-исследовательский
центр профилактической
медицины

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов • Выходит с 2005 г.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2012; т.8, №5 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2012; v.8, N 5

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 30.12.2004 (ПИ № ФС 77-19339)

Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписной индекс «Роспечати»:

20168 - для индивидуальных подписчиков

20169 - для предприятий и учреждений

Подписной индекс «Пресса России»:

81306 - для индивидуальных подписчиков

81309 - для предприятий и учреждений

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» допускается только с письменного разрешения Издателя ООО «Столичная Издательская Компания»

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

Представлен в EMBASE, DOAJ, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory и Российском индексе научного цитирования

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте журнала www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com и на сайте Научной Электронной Библиотеки www.elibrary.ru

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 301а

Тел. +7 (495) 624-55-09. E-mail: otsec@sticom.ru

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 301a. Moscow 101990

Ph. +7 (495) 624-55-09. E-mail: otsec@sticom.ru

Отпечатано:

ООО «Технология ЦД»

119606, г. Москва, Проспект Вернадского, д.84.корп.2

© РФК, 2005-2012

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2012



Столичная
Издательская
Компания

Издатель: ООО «Столичная

Издательская Компания»

107076, Москва, Стромынка, 19-2

Тел: +7 (495) 585-44-15 (размещение рекламы)

E-mail: rpc@sticom.ru

URL: www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com

Корректор

Рогачевская Н.М. Rogachevskaya N.M.

Перевод Translation

Казакотцева Т.А. Kazakovtseva T.A.

Чипигина Н.С. Chipigina N.S.

Директор по маркетингу и продажам

Васильева И.В. Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка Design, desktop publishing

Меликян Т.Г. Melikyan T.G.

Администратор сайта

Краджян Д.А. Kradjyan D.A.

Главный редактор

Оганов Р.Г.

Editor-in-Chief

Oganov R.G.

Заместители главного редактора

Бойцов С. А.

Марцевич С. Ю.

Шальнова С. А.

Deputies Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Martsevich S.Yu.

Shalnova S.A.

Ответственный секретарь

Масленикова Г.Я.

Executive Editor

Maslennikova G.Ya.

Заместитель ответственного секретаря

Колос И.П.

Deputy Executive Editor

Kolos I.P.

Выпускающий редактор

Лишута А. С.

Managing Editor

Lishuta A. S.

Редакционная коллегия

Александров А. А. (Москва)

Аничков Д. А. (Москва)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Бурцев В. И. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Голиков А. П. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Дошчичин В. Л. (Москва)

Драпкина О.М. (Москва)

Задонченко В. С. (Москва)

Закирова А. Н. (Уфа)

Калинина А. М. (Москва)

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

Концевая А. В. (Москва)

Кутишенко Н. П. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Латфуллин И. А. (Казань)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Мартынов А. И. (Москва)

Матюшин Г. В. (Красноярск)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Никитин Ю. П. (Новосибирск)

Перова Н. В. (Москва)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Савенков М. П. (Москва)

Сулимов В. А. (Москва)

Ткачёва О. Н. (Москва)

Фишман Б. Б. (Великий Новгород)

Чазова И. Е. (Москва)

Шалаев С. В. (Тюмень)

Шостак Н. А. (Москва)

Якусевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

Editorial Board

Alexandrov An. A. (Moscow)

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Burtsev V. I. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Golikov A. P. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Drapkina O.M. (Moscow)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zakirova A. N. (Ufa)

Kalinina A. M. (Moscow)

Konradi A. O. (St-Petersburg)

Kontseva A. V. (Moscow)

Kutishenko N. P. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Latfullin I. A. (Kazan)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Martynov A. I. (Moscow)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nikitin Yu. P. (Novosibirsk)

Perova N. V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Sulimov V. A. (Moscow)

Tkacheva O. N. (Moscow)

Fishman B. B. (Veliky Novgorod)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shalaev S. V. (Tyumen)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

Международный редакционный совет

Адамьян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджайрагхаван Г. (Тируванантхупур, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

Джулипов А. К. (Алматы, Казахстан)

Кенда М. Ф. (Любляна, Словения)

Коваленко В. Н. (Киев, Украина)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)

Попович М. И. (Кишинев, Молдова)

Пушка П. (Хельсинки, Финляндия)

Стаченко С. (Эдмонтон, Канада)

Цинамдзгвришвили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

International Advisory Board

Adamjan K. G. (Yerevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Dzhupisov A. K. (Almaty, Kazakhstan)

Kenda M. F. (Ljubljana, Slovenia)

Kovalenko V. N. (Kyiv, Ukraine)

Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)

Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)

Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Stachenko S. (Edmonton, Canada)

Tsinamdzgvrishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

С Правилами публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» можно ознакомиться на сайте журнала www.rpcardio.ru/www.rpcardio.com (раздел «Для авторов»)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение влияния длительной терапии, основанной на карведилоле и бисопрололе, на метаболические параметры и эректильную функцию у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением: результаты рандомизированного открытого параллельного ступенчатого исследования КАБРИОЛЕТ (часть 2)

С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина от имени рабочей группы по проведению исследования КАБРИОЛЕТ626

Высокая частота сердечных сокращений как потенциальный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ревматоидным артритом

Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, А.Н. Герасимов, А.В. Волков, Е.Л. Насонов636

Титры антител к β 1-адренорецепторам и M2-холинорецепторам у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца без признаков органического заболевания сердечно-сосудистой системы и их возможное клиническое значение

М.М. Рогова, Н.А. Миронова, Е.С. Родионова, Т.А. Малкина, К.А. Зыков, Ж.Д. Беспалова, Р.Ш. Бибилашвили, Е.Е. Ефремов, С.П. Голицын647

Возможные предикторы рецидивирования фибрилляции предсердий на фоне длительного профилактического приема пропafenона

Р.Д. Курбанов, Н.У. Закиров, Ш.К. Азизов, Х.М. Раубжанов655

Оценка динамики суточного профиля и вариабельности артериального давления у больных хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией на фоне терапии ивабрадином

М.В. Суровцева, Н.А. Козиолова, А.И. Чернявина661

Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии в достижении целевого уровня артериального давления у больных сахарным диабетом

О.А. Кошельская, О.А. Журавлёва, Р.С. Карпов667

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Риск тромбозмболических осложнений и анти тромботическая терапия у госпитализированных больных постоянной и рецидивирующей фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике

И.В. Грайфер, Л.Е. Кувшинова, П.В. Долотовская, О.В. Решетько, Н.В. Фурман675

Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда, и как это влияет на смертность в стационаре

С.Ю. Марцевич, М.Л. Гинзбург, Н.П. Кутишенко, А.Д. Деев, В.П. Смирнов, Л.Ю. Дроздова, Е.В. Даниэльс, А.В. Фокина681

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Comparison of the influence of long-term treatment based on carvedilol or bisoprolol on metabolic parameters and erectile function in hypertensive patients with overweight or obesity. Results of the randomized open-label parallel-groups stepped trial CABRIOLET (part 2)

S.Y. Martsevich, S.N. Tolpigina on behalf of working group on the CABRIOLET trial626

High heart rate as a potential risk factor for development of cardiovascular diseases in women with rheumatoid arthritis

D.S. Novikova, T.V. Popkova, A.N. Gerasimov, A.V. Volkov, Ye.L. Nasonov636

Titers of antibodies to β 1-adrenoceptor and M2 cholinergic receptors in patients with ventricular arrhythmias without an organic cardiovascular disease and their possible clinical significance

M.M. Rogova, N.A. Mironova, E.S. Rodionova, T.A. Malkina, K.A. Zykov, Zh.D. Bepalova, R.Sh. Bibilashvili, E.E. Efremov, S.P. Golitsyn647

Possible predictors of atrial fibrillation recurrence in long-term prophylactic propafenone therapy

R.D. Kurbanov, N.U. Zakirov, Sh.K. Azizov, Kh.M. Raubzhanov655

Assessment of the changes in blood pressure circadian profile and variability in patients with chronic heart failure and arterial hypertension during combined therapy including ivabradine

M.V. Surovtseva, N.A. Koziolova, A.I. Chernyavina661

Efficacy of combined antihypertensive therapy in achievement of target blood pressure in diabetic patients

O.A. Koshel'skaya, O.A. Zhuravleva, R.S. Karpov667

ANALYSIS OF CLINICAL PRACTICE

Risk of thromboembolic complications and antithrombotic therapy in in-patients with permanent and recurrent atrial fibrillation in real clinical practice

I.V. Grajfer, L.E. Kuvshinova, P.V. Dolotovskaya, O.V. Reshet'ko, N.V. Furman675

The LIS study (Lyubertsy study of mortality in patients with acute myocardial infarction). Evaluation of the pharmacotherapy. Part 1. Treatment of patients before myocardial infarction and its influence on hospital mortality rate

S.Y. Marcevich, M.L. Ginzburg, N.P. Kutishenko, A.D. Deev, V.P. Smirnov, L.Y. Drozdova, E.V. Danijel's, A.V. Fokina681

Розулип

Розувастатин

ЛЕГКО НА СЕРДЦЕ
ОТ ЧИСТЫХ СОСУДОВ



Показания к применению:

- Гиперхолестеринемия (IIa, IIb и/или наследственная);
- Гипертриглицеридемия;
- Для замедления прогрессирования атеросклероза.

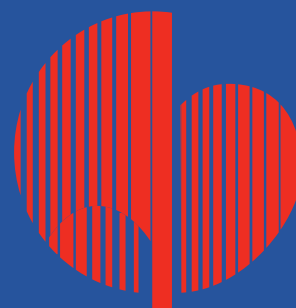
Рег. номер: ЛС-000799

Дополнительная информация:

ОАО ЭГИС Представительство в России, г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8
Тел.: +7 (495) 363-39-66, факс: +7 (495) 789-66-31, moscow@egis.ru, www.egis.ru



Министерство здравоохранения РФ
Российский кардиологический
научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения РФ



ОРГКОМИТЕТ:

В г. Москве: Российский кардиологический
научно-производственный комплекс МЗ РФ

Адрес: 121552, Москва,
3-я Черёковская, 15 а.

Телефоны для справок: (495) 414-62-70,
тел. факс: (495) 414-62-14, (499) 149-08-51

Вся информация на сайте:
WWW.CARDIOWEB.RU
E-MAIL: CONGRESS@CARDIOWEB.RU

«Неотложная кардиология – 2012»

V Всероссийская конференция

**28 – 29 ноября 2012 года
г. Москва**



Клинические результаты тромболитической терапии алтеплазой и тенектеплазой у больных инфарктом миокарда	
Л. А. Бондаренко, Л. Е. Рудакова, Ф. К. Рахматуллов, Т. П. Кострикова, И. И. Капустина	685

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Гиполипидемическая эффективность розувастатина в сравнении с другими статинами	
А.Н. Мешков	691
Генетические аспекты врожденного синдрома удлинённого интервала QT	
А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, А.В. Гульбис	694
Место β-адреноблокаторов в терапии кардиоваскулярных заболеваний у беременных женщин	
Р.И. Стрюк, Я.В. Брыткова	699

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Урапидил в лечении неотложных состояний, обусловленных повышением артериального давления	
Н.И. Гапонова, В.Р. Абдрахманов, С.Н. Терещенко	703
Ацетилсалициловая кислота: все ли мы о ней знаем и правильно ли используем?	
С.А. Болдуева, И.А. Леонова	708

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Воспалительные реакции при повреждении миокарда в эксперименте	
Л.Д. Хидирова, Н. Н. Маянская	717

ИЗ JACC

Обструктивный коронарный атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: неуловимая связь!	
M. Marzilli, C.N.B. Merz, W.E. Boden, R.O. Bonow, P.G. Capozza, W.M. Chilian, A.N. DeMaria, G. Guarini, A. Huqi, D. Morrone, M.R. Patel, W.S. Weintraub	721

ЮБИЛЕИ

Современным врачам не хватает жертвенности и милосердия	
Долгушина Н.В.	727

ИНФОРМАЦИЯ

Московский международный форум кардиологов, 26-28 марта 2013	
Информационное письмо	730
Последипломное образование врачей в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины	732
Подписка на журнал	733

Clinical results of thrombolytic therapy with alteplase and tenecteplase in patients with myocardial infarction	
L. A. Bondarenko, L. E. Rudakova, F. K. Rakhmatullov, T. P. Kostrikova, I. I. Kapustina	685

POINT OF VIEW

Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin compared with other statins	
A.N. Meshkov	691
Genetic aspects of congenital long QT syndrome	
A.A. Chernova, S.Yu. Nikulina, A.V. Gul'bis	694
The role of beta-blockers in the treatment of cardiovascular diseases in pregnant women	
R.I. Striuk, Ya.V. Brytkova	699

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Urapidil in the treatment of medical emergencies caused by blood pressure increase	
N.I. Gaponova, V.R. A bdrakhmanov, S.N.Tereschenko	703
Acetylsalicylic acid: do we know everything about it and its proper use?	
S.A. Boldueva, I.A. Leonova	708

EXPERIMENTAL STUDIES

Inflammatory reactions in experimental myocardial damage	
L.D. Khidirova, N. N. Mayanskaya	717

FROM THE JACC

Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link!	
M. Marzilli, C.N.B. Merz, W.E. Boden, R.O. Bonow, P.G. Capozza, W.M. Chilian, A.N. DeMaria, G. Guarini, A. Huqi, D. Morrone, M.R. Patel, W.S. Weintraub	721

JUBILEE

Present day doctors lack beneficence and empathy	
N.V. Dolgushina	727

INFORMATION

Moscow international forum of cardiologists, March 26-28, 2012	
Information letter	730
Postgraduate education for medical care practitioners in the State research center for preventive medicine	732
Subscription to the journal	733

COMPARISON OF THE INFLUENCE OF LONG-TERM TREATMENT BASED ON CARVEDILOL OR BISOPROLOL ON METABOLIC PARAMETERS AND ERECTILE FUNCTION IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH OVERWEIGHT OR OBESITY RESULTS OF THE RANDOMIZED OPEN-LABEL PARALLEL-GROUPS STEPPED TRIAL CABRIOLET (PART 2)

S.Y. Martsevich, S.N. Tolpigina* on behalf of working group on the CABRIOLET trial

State Research Center for Preventive Medicine. 101990, Moscow, Petroverigsky per., 10

The principal researchers in the centers, coordinators and participants of the trial: A.S. Galiavich, E.G. Volkova, M.V. Malishevsky, G.V. Matiushin, L.A. Sokolova, V.V. Skibicky, Z.M. Galeeva, A.A. Vasina, I.V. Vashurina, V.P. Voronina, N.A. Dmitrieva, V.N. Komelov, E.A. Kudriashov, A.P. Kuskaev, S.Y. Levashov, O.V. Lerman, Yu.V. Lukina, M.R. Markarian, D.V. Sirotenko, D.V. Lurin, E.N. Hoseva

Comparison of the influence of long-term treatment based on carvedilol or bisoprolol on metabolic parameters and erectile function in hypertensive patients with overweight or obesity. Results of the randomized open-label parallel-groups stepped trial CABRIOLET (part 2)

S.Y. Martsevich, S.N. Tolpigina* on behalf of working group on the CABRIOLET trial.

State Research Center for Preventive Medicine. 101990, Moscow, Petroverigsky per., 10

The principal researchers in the centers, coordinators and participants of the trial: A.S. Galiavich, E.G. Volkova, M.V. Malishevsky, G.V. Matiushin, L.A. Sokolova, V.V. Skibicky, Z.M. Galeeva, A.A. Vasina, I.V. Vashurina, V.P. Voronina, N.A. Dmitrieva, V.N. Komelov, E.A. Kudriashov, A.P. Kuskaev, S.Y. Levashov, O.V. Lerman, Yu.V. Lukina, M.R. Markarian, D.V. Sirotenko, D.V. Lurin, E.N. Hoseva

Aim. To compare antihypertensive and metabolic effects as well as influence on erectile function (EF) of long-term treatment with carvedilol or bisoprolol in patients with arterial hypertension (HT) of 1-2 degree and overweight/obesity.

Material and methods. A total of 105 patients were enrolled into randomized, an open-label comparative stepped trial. The patients were randomized into two groups: the group 1 (n=53) started treatment with carvedilol 25 mg daily and the group 2 (n=52) – with bisoprolol 5 mg daily. If the effect was insufficient a dose of a beta-blocker was doubled, then amlodipine was added in the dose of 5 mg daily with its further increase if necessary or indapamide 1.5 mg daily addition. The follow-up for each patient was 24 weeks. At the start and then 12 and 24 weeks later the frequency of target blood pressure (BP) achievement, body mass index, biochemical indices, ECG and treatment safety were evaluated. Besides, the International Index of EF (IIEF) was calculated with the special questionnaire.

Results. The effect of the treatment on BP, body mass index, biochemical parameters, indices of insulin resistance and treatment safety were presented in the first part of the article [1]. IIEF showed increase in the group 1 as compared with both baseline and its state after 12 weeks of the treatment [$+2.4 \pm 5.0$ ($p=0.002$) for all items of EF questionnaire and $+0.67 \pm 2.3$ ($p<0.05$) for the 1-5, 15 items of EF questionnaire]. Patients of the group 2 showed reduction in IIEF from 12 to 24 weeks of the treatment [-1.8 ± 7.9 ($p<0.01$) for all items of EF questionnaire and -0.73 ± 2.7 ($p<0.05$) for the 1-5, 15 items of EF questionnaire]. There were no differences in frequency and severity of adverse events between groups.

Conclusion. At similar antihypertensive efficacy, carvedilol, in contrast to bisoprolol, had not only beneficial metabolic effects, but in long-term treatment was able to improve EF in patients with HT and abdominal obesity.

1. Martsevich S.Y., Tolpigina S.N. on behalf of the CABRIOLET trial working group. Comparison of the influence of long-term treatment based on carvedilol or bisoprolol on metabolic parameters in hypertensive patients with overweight or obesity Results of the randomized open-label parallel-groups stepped trial CABRIOLET (part I). *Rational Pharmacother Card* 2012;8(4):488–499

Key words: arterial hypertension, overweight, obesity, metabolic effects, erectile function, beta-adrenoblockers, carvedilol, bisoprolol.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):626–635

Сравнение влияния длительной терапии, основанной на карведилоле и бисопрололе, на метаболические параметры и эректильную функцию у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением: результаты рандомизированного открытого параллельного ступенчатого исследования КАБРИОЛЕТ (часть 2)

С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина* от имени рабочей группы по проведению исследования КАБРИОЛЕТ

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Рабочая группа (главные исследователи в центрах, координаторы и участники) исследования: А.С. Галиевич, Э.Г. Волкова, М.В. Малишевский, Г.В. Матюшин, Л.А. Соколова, В.В. Скибицкий, З.М. Галеева, А.А. Васина, И.В. Вашурина, В.П. Воронина, Н.А. Дмитриева, В.Н. Комелов, Е.А. Кудряшов, А.П. Кускаев, С.Ю. Левашов, О.В. Лерман, Ю.В. Лукина, М.Р. Маркарян, Д.В. Сиротенко, Д.В. Юрин, Е.Н. Хосева

Цель. Сравнить гипотензивный и метаболические эффекты, а также влияние на эректильную функцию (ЭФ) длительной терапии, основанной на карведилоле или бисопрололе у больных артериальной гипертензией (АГ) 1–2 ст. и избыточной массой тела/ожирением.

Материалы и методы. В рандомизированное открытое сравнительное ступенчатое исследование включено 105 больных. Пациенты рандомизированы в 2 группы: в группе 1 (n=53) лечение начинали с приема карведилола 25 мг/сут, а в группе 2 (n=52) – бисопролола 5 мг/сут. При недостаточном эффекте дозу бета-адреноблокатора увеличивали вдвое, затем присоединяли амлодипин 5 мг/сут с последующим повышением его дозы или добавлением индапамида 1,5 мг/сут. Продолжительность исследования для каждого пациента составила 24 нед. Исходно, через 12 и 24 нед оценивали частоту достижения целевого АД, индекс массы тела, биохимические показатели, ЭКГ и безопасность терапии, а также вычисляли Международный Индекс ЭФ (МИЭФ) по специальному опроснику.

Результаты. Влияние терапии на АД, индекс массы тела, биохимические показатели, показатели инсулинорезистентности, а также безопасности терапии представлены в 1-й части статьи [1]. Выявлено повышение МИЭФ в группе 1 как по сравнению с исходным уровнем, так и с уровнем через 12 нед терапии [$+2,4 \pm 5,0$ баллов ($p=0,002$) для всех пунктов опросника ЭФ и $+0,67 \pm 2,3$ баллов ($p<0,05$) для пунктов 1–5, 15 опросника ЭФ]. В группе 2 наблюдали ухудшение ЭФ с 12 по 24 нед терапии [$-1,8 \pm 7,9$ ($p<0,01$) для общей и $-0,73 \pm 2,7$ ($p<0,05$) для пунктов 1–5, 15 опросника ЭФ]. По частоте развития и тяжести нежелательных явлений группы не различались.

Заключение. При равной гипотензивной эффективности, длительная терапия, основанная на карведилоле, в отличие от терапии, основанной на бисопрололе, не только оказывает благоприятное метаболическое действие, но способна улучшать состояние ЭФ у пациентов, страдающих АГ и абдоминальным ожирением.

1. Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н. от имени рабочей группы по проведению исследования КАБРИОЛЕТ. Сравнение влияния длительной терапии, основанной на карведилоле или бисопрололе, на метаболические параметры у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением. Результаты рандомизированного открытого параллельного ступенчатого исследования КАБРИОЛЕТ (часть 1). *РФК* 2012;8(4):488–499

Ключевые слова: артериальная гипертензия, избыточная масса тела, ожирение, метаболические эффекты, эректильная функция, бета-адреноблокаторы, карведилол, бисопролол. *РФК* 2012;8(5):626–635

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): STolpygina@gnicpm.ru

Authors' information:

Sergey Yu. Martsevich – PhD, MD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy. State Research Center for Preventive Medicine

Svetlana N. Tolpigina – PhD, MD, Leading researcher of the same department

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Толпыгина Светлана Николаевна – к.м.н., в.н.с. того же отдела

In accordance to the CABRIOLET study data long-term treatment with carvedilol in comparison with bisoprolol therapy showed similar antihypertensive efficacy and advantages in favorable metabolic effects in patients with arterial hypertension (HT) and abdominal obesity [1].

Negative influence on erectile function (EF) is one of beta-blockers treatment limitations in men [2], at that cardioselective drugs and agents with α -adrenoblocking properties show less negative affect. According to WHO data one in ten men over 21 years old has erectile dysfunction (ED) and one in three men over 60 years old can not perform coitus at all. Vascular disease is the main cause of ED in majority of men. Almost all of epidemiological studies concerning ED revealed relationship between its development and HT and atherosclerosis. Furthermore, some authors consider the detection of ED as an evidence of one of these diseases in a latent form [3].

A number of trials have reported higher prevalence of ED in hypertensive patients compared with the general population. Burchardt M. et al revealed ED of various severity in 68.3% of 476 patients aged 34–75 years (mean – 62.2 years) which significantly exceeds general population level [4]. According to Roth A. et al data the estimated prevalence of ED in hypertensive patients is 46% [5].

ED onset is more often considered to be related to thiazide diuretics and beta-adrenoblockers intake [6–8]. So, Wassertheil-Smoller S. et al revealed ED in 11% of patients treated for 6 months with a beta-blocker (atenolol) and in 28% of those received a thiazide diuretic (chlortalidone) in multicenter randomized placebo-controlled trial TAIM. First-generation beta-blockers cause ED more frequently than the latest ones. ED associated with HT or its treatment may reduce quality of life and treatment compliance in such patients [9, 10]. That is why drugs for long-term treatment of hypertension must not only provide reliable antihypertensive effect but also have no negative influence on quality of life. Thereupon, comparison of treatment with carvedilol (α, β -adrenoblocker) and bisoprolol (cardioselective β -adrenoblocker) in hypertensive men with elements of metabolic syndrome is of practical interest.

Aim of the study. To compare antihypertensive efficacy, metabolic effects and influence on EF of long-term treatment with carvedilol and bisoprolol in patients with HT of 1–2 degree and overweight/obesity.

Material and methods

The trial design, inclusion and exclusion criteria, description of study methods and statistics were presented in the previous article [1].

На основании данных, полученных в исследовании КАБРИОЛЕТ, нами показано, что при равном гипотензивном эффекте терапия, основанная на карведилоле, в отличие от терапии, основанной на бисопрололе, оказывает благоприятное метаболическое действие у пациентов, страдающих артериальной гипертензией (АГ) и абдоминальным ожирением при длительном приеме [1].

Одним из ограничений применения β -адреноблокаторов (β -АБ) у мужчин является их отрицательное влияние на эректильную функцию (ЭФ) [2], в меньшей степени выраженное у кардиоселективных препаратов и препаратов с α -адреноблокирующими свойствами. По данным ВОЗ, после 21 года эректильная дисфункция (ЭД) выявляется у каждого десятого мужчины, а после 60 лет каждый третий мужчина вообще не способен выполнить половой акт. У большинства мужчин главной причиной ЭД является сосудистое заболевание. Почти во всех эпидемиологических исследованиях, посвященных ЭД, выявлена связь ее возникновения с АГ и атеросклерозом. Более того, по мнению некоторых авторов, выявление ЭД может свидетельствовать о наличии у пациента одного из этих заболеваний в скрытой форме [3].

В целом ряде исследований показано, что при артериальной гипертензии ЭД встречается чаще, чем в общей популяции. В исследовании Burchardt M. и соавт. среди 476 пациентов в возрасте от 34 до 75 лет (в среднем – 62,2 года) 68,3% имели ЭД различной выраженности, что существенно превышает популяционный уровень [4]. По данным Roth A. и соавт. частота ЭД среди больных АГ составляет 46% [5].

Особенно часто возникновение ЭД связывают с приемом тиазидных диуретиков и β -АБ [6–8]. Так, по данным Wassertheil-Smoller S. и соавт., полученным в ходе многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования TAIM, связанные с эрекцией проблемы выявлялись у 11% пациентов, получавших в течение шести мес β -АБ (атенолол), и у 28% пациентов, получавших тиазидный диуретик (хлорталидон). β -АБ первых поколений чаще вызывают ЭД, чем современные препараты. ЭД, связанная с АГ или с ее лечением, может снижать качество жизни таких больных и влиять на их приверженность терапии [9, 10]. Поскольку ЭД, связанная с лечением АГ, может снижать качество жизни больных и отрицательно влиять на их приверженность терапии, для длительного лечения АГ целесообразно выбирать терапию, не только высокоэффективную в плане снижения артериального давления (АД), но и не влияющую отрицательно на качество жизни пациентов. В связи с этим представляет практический интерес сравнение терапии, основанной на карведилоле (α, β -адреноблокатор) и бисопрололе (кардиоселективный β -АБ) у мужчин с АГ и компонентами метаболического синдрома.

Цель исследования. Сравнить гипотензивную эффективность, метаболические эффекты и влияние на ЭФ длительной терапии, основанной на карведилоле и бисопрололе, у больных АГ 1–2 ст. и избыточной массой тела/ожирением.

To estimate treatment effect on EF International Index of EF (IIEF) questionnaire [11], which comprised 15 questions was used. For maximum objectivity of the questioning a patient at visits 0, 5, 6 glued up the questionnaire by himself after filling it in and gave a signed sealed envelope to a physician for attachment to an individual patient's record. After the study completion envelopes with questionnaires were opened and elaborated by an independent expert with calculation of the total score (min - 5, max - 75) and the sum of scores of questions 1-5 and 15, which characterized proper EF (min - 1, max - 30). Statistically significant change of these parameters was interpreted as "improvement" or "worsening", in other cases "lack of influence" of therapy on EF was reported. According to the IIEF questionnaire ED severity was evaluated as follows: 5-7 points - severe ED, 8-11 - moderate ED, 12-16 - mild-to-moderate ED, 17-21 - mild ED, ≥ 22 points - absence of ED [11].

Statistical analysis. Data were analyzed using system of statistic analysis Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Both standard methods of descriptive statistics (calculation of mean, standard deviations, rank statistics and so on) and nonparametric statistics (Spearman, Fisher, Mann-Whitney tests and so on) were used. Data are presented as $M \pm Std$. Distinctions were considered significant at $p < 0.05$.

Studied drugs: carvedilol (Acridilole®, joint stock company Akrihin, Russia), bisoprolol (Concor®, Nycomed, Merck KGaA, Germany). Amlodipine (Amlorus®, joint stock company Sintez, Russia) and indapamide (Akripamide®, joint stock company Akrihin, Russia) were used as additional drugs in combination with carvedilol and bisoprolol.

The scheme of the trial is shown in Fig. 1.

Материалы и методы

Дизайн исследования, критерии включения и не-включения, характеристика методов исследования представлены нами ранее [1].

Для оценки влияния терапии на ЭФ использовался Международный Индекс ЭФ (МИЭФ) [11] в виде опросника, состоящего из 15 вопросов. Для обеспечения максимальной объективности получаемых при анкетировании данных, после самостоятельного заполнения опросника на визитах 0, 5, 6 пациент собственноручно запечатывал его в подписанный конверт и отдавал запечатанный конверт врачу для приобщения к индивидуальной карте пациента. После завершения исследования конверты с опросниками вскрывались, обрабатывались независимым экспертом, подсчитывался общий балл (минимум 5, максимум 75) и сумма баллов в вопросах 1–5 и 15, характеризующий собственно ЭФ (минимум 1, максимум 30). При этом под «улучшением» и «ухудшением» подразумевалось статистически значимое изменение данных показателей, в ином случае констатировалось «отсутствие влияния» терапии на ЭФ. Тяжесть ЭД по опроснику МИЭФ оценивалась следующим образом: 5–7 баллов – тяжёлая ЭД, 8–11 – средняя ЭД, 12–16 – умеренно лёгкая ЭД, 17–21 – лёгкая ЭД, > 22 баллов – отсутствие ЭД [11].

Статистический анализ. Оценку данных проводили с помощью системы статистического анализа и информации – Statistica 6 (Statsoft Inc.). Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости (Спирмана, Фишера, Манн-Уитни и т.д.) методом непараметрической статистики. Данные представлены в виде $M \pm Std$. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Исследуемые препараты: карведилол (Акридилол®, ОАО Акрихин, Россия), бисопролол (Конкор®, Nycomed,

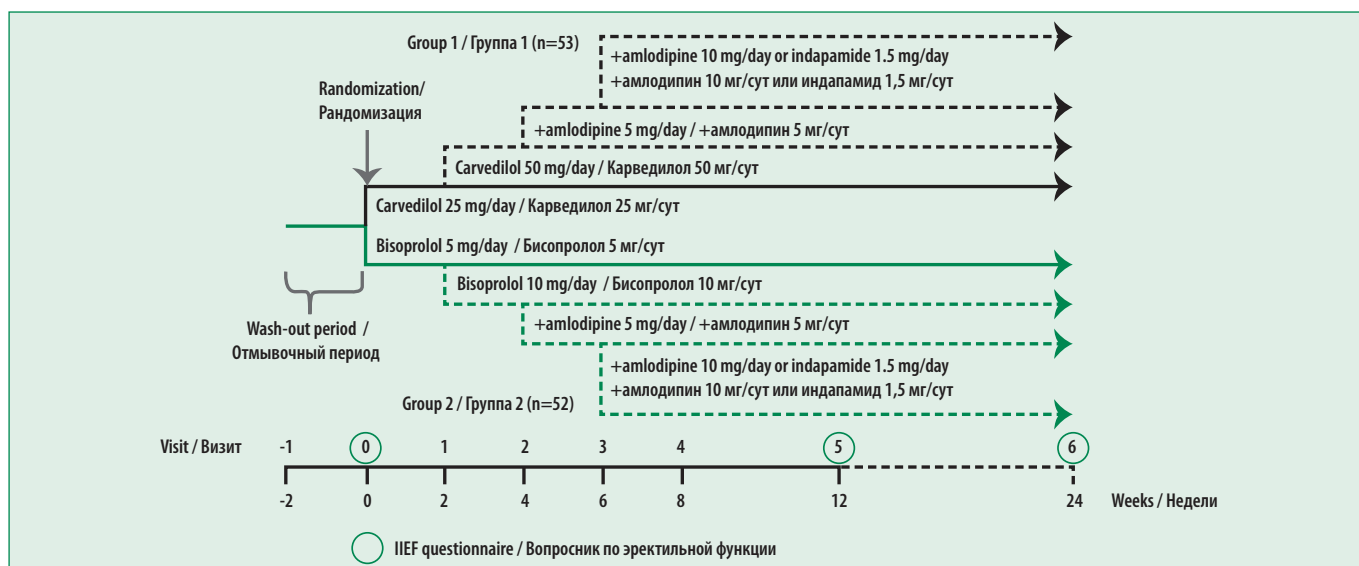


Figure 1. The CABRIOLET trial scheme

Рисунок 1. Схема исследования КАБРИОЛЕТ

Results

98 of 105 patients have completed the study entirely. The reasons for elimination of 7 patients were the following: "refusal of further participation" (n=5: 4 patients of the group 1 and 1 patient of the group 2) and "deviations from the protocol" (n=2; 1 patient from each group). The mean follow-up was 23 weeks for each patient (from 4 to 24). The main initial characteristics, data concerning cardiovascular diseases (CVD) risk factors and previous treatment were presented earlier [1]. There were no significant distinctions in the basic parameters between the groups, which testify to successful randomization.

The patients of the both groups showed significant decrease in blood pressure (BP) during 24 weeks of the treatment [$p<0.001$ for systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) in the both groups] (Fig. 2). There were no significant distinctions in antihypertensive effect of the treatment, necessity for additional drugs (amlodipine, indapamide) prescription and frequency of combined therapy in both groups. All the patients, who had completed the study, achieved target BP level [1].

Patients of the both groups significantly reduced body mass index, waist and hips circumference sizes in 6 months of therapy [1]. Intergroup distinctions were insignificant.

Treatment influence on erectile function. Dynamics of EF indices is shown in Table 1 and Fig. 3. Both the total score and the sum of scores of the questions 1-5, 15, reflecting proper EF had opposite dynamics in the groups 1 and 2. So, the patients of the group 1 revealed increase in both the total score and the sum of scores of the questions 1-5, 15 throughout the study with achievement of statistical significance in 24 weeks as compared with the initial level ($p=0.002$ for the total score and $p<0.05$ for the sum of scores 1-5, 15) and the group 2 results as well. The patients of the group 2 demonstrated statistically significant reduction in the sum of scores 1-5, 15 and the trend to diminishment of the total score from 12 to 24 week of the treatment, the change was insignificant as compared with the initial level. So, 24-week treatment with carvedilol resulted in significant improvement of EF unlike bisoprolol therapy.

Initial state of EF (the total score) correlated negatively with the following patients' characteristics: age ($r=-0.54$; $p<0.001$), HT duration ($r=-0.3$; $p<0.001$), smoking duration ($r=-0.25$; $p<0.05$), plasma glucose level ($r=-0.23$; $p<0.05$), diabetes mellitus occurrence ($r=-0.21$; $p<0.05$), family history of early CVD ($r=-0.21$; $p<0.05$), the total cardiovascular risk ($r=-0.27$; $p<0.01$), obesity ($r=-0.20$; $p<0.05$), hips circumference ($r=-0.23$;

Merck KGaA, Германия). В качестве дополнительных препаратов в комбинации с карведилолом и бисопрололом использовался амлодипин (Амлорус®, ОАО Синтез, Россия) и индапамид (Акрипамид®, ОАО Акрихин, Россия).

Схема исследования представлена на рис. 1.

Результаты

Полностью исследование завершили 98 из 105 больных. Причиной выбывания 7 пациентов послужили: отказ от дальнейшего участия (n=5: 4 – из группы 1 и 1 – из группы 2) и отклонения от протокола (n=2; по 1 в каждой группе). Продолжительность исследования для каждого пациента составила в среднем 23 нед (от 4 до 24). Основные исходные характеристики, данные по факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и предшествующему лечению представлены ранее [1]. Значимых отличий по основным показателям между группами выявлено не было, что свидетельствует об успешности рандомизации.

В обеих группах на протяжении 24 нед терапии наблюдалось значимое снижение АД [$p<0,001$ для систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в обеих группах] (рис. 2). Значимых различий в гипотензивном эффекте терапии, в потребности назначения дополнительных препаратов (амлодипин и индапамид), частоте комбинированной терапии в обеих группах выявлено не было. Все пациенты, полностью завершившие участие в исследовании, достигли целевого уровня АД [1].

В обеих группах через 6 мес отмечено значимое снижение индекса массы тела, объема талии и бедер [1]. Межгрупповые различия были незначимы.

Влияние терапии на эректильную функцию. Динамика показателей ЭФ представлена в табл. 1 и рис. 3. Общий балл и сумма ответов на вопросы 1–5, 15, отражающая собственно

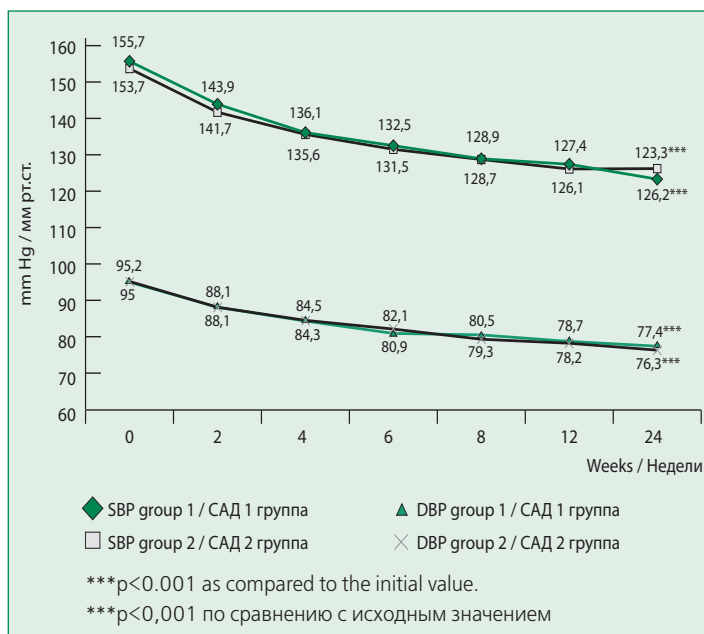


Figure 2. SBP and DBP dynamics during 24 weeks of the treatment
Рисунок 2. Динамика показателей САД и ДАД за 24 нед терапии

Table 1. Dynamics of EF indices throughout the study

Таблица 1. Динамика показателей ЭФ за время исследования

Parameter / Параметр	Group 1 / Группа 1 (n=48)			Group 2 / Группа 2 (n=50)		
	Visit 0 / Визит 0	Visit 5 / Визит 5	Visit 6 / Визит 6	Visit 0 / Визит 0	Visit 5 / Визит 5	Visit 6 / Визит 6
Total score of EF, points / ЭФ общая, баллы	56.4±13.0	57.0±13.2	58.8±12.5***††	58.3±11.9	59.7±10.2	57.5±13.5
Sum of scores 1-5, 15 / ЭФ 1-5, 15, баллы	23.4±5.0	23.5±5.3	24.1±5.0***††	24.3±5.4	24.8±4.7	23.9±6.0

*p<0.05, **p<0.001 as compared to initial level in the same group; ††p<0.001 as compared to the same index in the opposite group. EF – erectile function
 *p<0,05, **p<0,01 по сравнению с исходным значением в той же группе; ††p<0,001 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе.
 ЭФ – эректильная функция

p<0.05), while correlation with history of HT treatment was positive (r=0.27; p<0.01).

The proper status of EF (the sum of scores 1-5, 15) correlated negatively with such characteristics as age (r=-0.6; p<0.0001), HT duration (r=-0.28; p<0.01), history of medical treatment (r=-0.20; p<0.05), smoking duration (r=-0.26; p<0.05), plasma glucose level (r=-0.20; p<0.05), diabetes mellitus occurrence (r=-0.19; p=0.06), the total cardiovascular risk (r=-0.29; p<0.01), hypodynamia (r=-0.189; p=0.07), obesity (r=-0.20; p<0.05), hips circumference (r=-0.25; p<0.05) and hips/waist circumferences ratio (r=-0.20; p<0.05), SBP level (r=-0.27; p<0.01).

So, correlation analysis has determined clear relation between ED and basic CVD risk factors. Consequently, ED can be considered as a result of male genitals perfusion disorders due to endothelial dysfunction and atherosclerosis. There was no significant correlation between EF state and plasma lipid levels.

состояние ЭФ пациентов, имели противоположно направленную динамику в группах 1 и 2. Так, в группе 1 отмечался рост обоих показателей на протяжении всего исследования, достигший статистической значимости через 24 нед терапии как по сравнению с исходным уровнем (p=0,002 для общей ЭФ и p<0,05 для ЭФ 1–5, 15), так и с группой 2. В группе 2 наблюдалось статистически значимое ухудшение показателя ЭФ 1–5, 15 и тенденция к ухудшению показателя общей ЭФ с 12 по 24 нед терапии, по сравнению с исходным уровнем динамика оказалась незначима. Таким образом, 24-недельная терапия, основанная на карведилоле, привела к значимому улучшению состояния ЭФ, в отличие от терапии, основанной на бисопрололе.

Исходное состояние показателей ЭФ (ЭФ общая) отрицательно коррелировало с возрастом (r=-0,54; p<0,001), стажем АГ (r=-0,3; p<0,001), длительностью курения (r=-0,25; p<0,05), уровнем глюкозы крови (r=-0,23; p<0,05), наличием сахарного диабета (r=-0,21; p<0,05), наследственной отягощенностью по ранним ССЗ (r=-0,21; p<0,05), общим сердечно-сосудистым риском (r=-0,27; p<0,01), ожирением (r=-0,20; p<0,05), объемом бедер (r=-0,23; p<0,05) и положительно с лечением АГ в анамнезе (r=0,27; p<0,01).

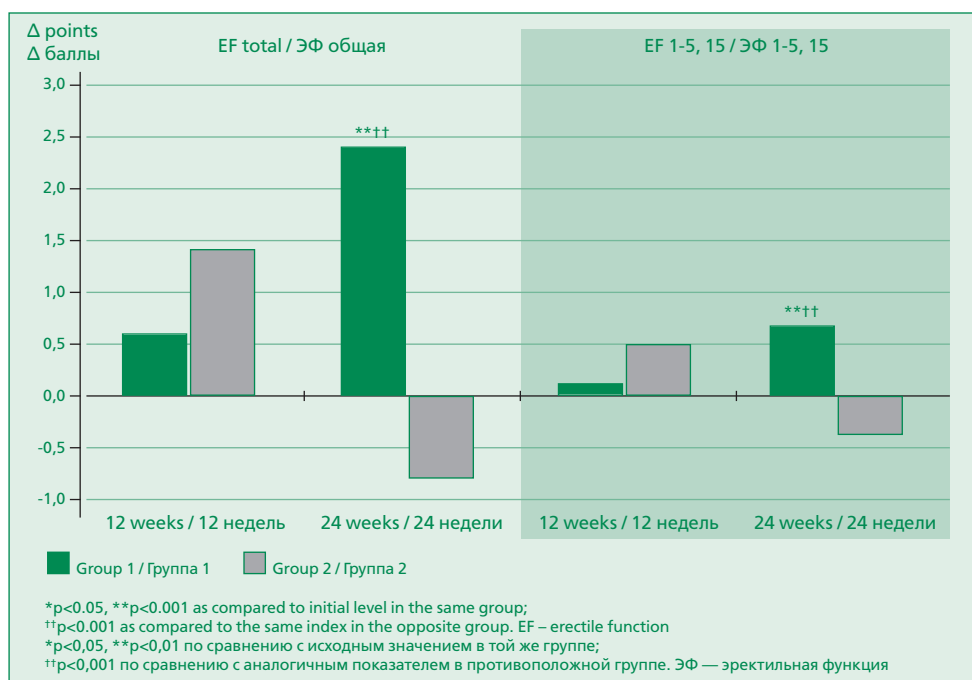


Figure 3. Change of EF after 12 and 24 weeks of the treatment

Рисунок 3. Динамика состояния ЭФ через 12 и 24 нед терапии

Собственно состояние ЭФ (ЭФ 1–5, 15) отрицательно коррелировало с возрастом (r=-0,6; p<0,0001), стажем АГ (r=-0,28; p<0,01), лекарственной терапией в анамнезе (r=-0,20; p<0,05), длительностью курения (r=-0,26; p<0,05), уровнем глюкозы крови (r=-0,20; p<0,05), наличием сахарного диабета (r=-0,19; p=0,06), общим сердечно-сосудистым риском (r=-0,29; p<0,01), гиподинамией (r=-0,189; p=0,07), ожирением (r=-0,20; p<0,05), объемом бедер (r=-0,25; p<0,05) и соотношением объемов талии/бедер (r=-0,20; p<0,05), уровнем САД (r=-0,27; p<0,01).

Dynamics of EF indices correlated with the initial EF status ($r=-0.26$; $p<0.01$), therapy variant (carvedilol or bisoprolol) ($r=0.2$; $p<0.05$) and uric acid plasma level dynamics ($r=0.2$; $p<0.05$). This may testify to wholesome impact of carvedilol on both metabolic indices and EF due to the vasodilating effect. Absence of correlation between EF dynamics and BP level may be probably explained by similar BP lowering in the both groups.

At more detailed analysis of EF dynamics in the both groups it was revealed that younger patients (<45 years) of the group 1 had improved their EF while those of the group 2 had not. Older patients (>45 years) demonstrated differently directed dynamics: improvement of EF in the group 1 and worsening in the group 2 ($p<0.05$).

Patients with initially normal EF (the sum of scores 1-5, 15 >22) revealed differently directed dynamics from 12 to 24 week – improvement in the group 1 and worsening in the group 2 ($p<0.05$).

Patients with diminished EF at the start of the study showed statistically significant intergroup distinctions in dynamics of the sum of scores 1-5, 15 both during the first 12 weeks ($p<0.05$) and in the period from 12 to 24 week – improvement in the group 1 and worsening in the group 2 ($p<0.05$).

So, different influence of carvedilol and bisoprolol on EF was registered both in patients with initially normal and diminished EF.

Detailed data of type and incidence of adverse events in the both groups were presented earlier [1].

Discussion

As detailed discussion of antihypertensive efficacy and metabolic effects of carvedilol and bisoprolol treatment was presented in the previous article, we would dwell upon influence of such a therapy on EF.

Almost all the epidemiological trials devoted to ED revealed its association with HT, diabetes mellitus and atherosclerosis. This is quite explainable as penis is a vascular organ, so risk factors play important role in both CVD onset and ED progression [12, 13]. Taking into account high prevalence of HT, it is important to understand its role in progression of ED. Probably, one of the leading mechanisms is insufficient production of nitric oxide due to endothelial dysfunction which is an important pathogenetic component both in HT [14] and vasculogenic ED. A number of experimental studies showed that the rise of BP increases oxidative stress in vascular wall [15], which results in decrease in endothelium-dependent vasodilatation [16-19]. De-

Таким образом, корреляционный анализ продемонстрировал, что ЭД четко связана с основными факторами риска ССЗ и является, по-видимому, следствием нарушения кровоснабжения половых органов мужчин на фоне эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Значимой корреляции между состоянием ЭФ и липидов крови не выявлено.

Динамика показателей ЭФ имела взаимосвязь с исходным состоянием ЭФ ($r=-0.26$; $p<0.01$), типом терапии карведилолом или бисопрололом ($r=0.2$; $p<0.05$) и динамикой уровня мочевой кислоты ($r=0.2$; $p<0.05$). Это может свидетельствовать о наличии общей закономерности в благоприятном влиянии карведилола на метаболические показатели и состояние ЭФ за счет вазодилатирующего эффекта. Отсутствие взаимосвязи между динамикой ЭФ и АД обусловлено, по-видимому, одинаковым снижением АД в обеих группах.

При более детальном анализе динамики ЭФ в обеих группах было установлено, что если у более молодых пациентов (<45 лет) улучшение ЭФ наблюдалось только в группе 1 и отсутствовало в группе 2, то у более старших пациентов (>45 лет) выявлена разнонаправленная динамика – улучшение в группе 1 и ухудшение в группе 2 ($p<0.05$).

У пациентов с исходно нормальной ЭФ (ЭФ 1–5, 5 >22) имелась разнонаправленная динамика в период с 12 до 24 нед – улучшение в группе 1 и ухудшение в группе 2 ($p<0.05$).

При исходно сниженной ЭФ межгрупповые различия были значимы для динамики показателя ЭФ 1–5, 5 как в первые 12 нед ($p<0.05$), так и в период с 12 до 24 нед – улучшение в группе 1 и ухудшение в группе 2 ($p<0.05$).

Таким образом, различия во влиянии карведилола и бисопролола на ЭФ наблюдались как у пациентов с исходно сохранной, так и нарушенной ЭФ.

Подробные данные о типе и частоте развития нежелательных явлений в обеих группах представлены ранее [1].

Обсуждение

Поскольку подробное обсуждение гипотензивной эффективности и метаболических эффектов терапии приведено в предыдущей статье, мы более подробно остановимся на влиянии терапии карведилолом и бисопрололом на состояние ЭФ.

Почти во всех эпидемиологических исследованиях, посвященных ЭД, выявлена связь ее возникновения с АГ, сахарным диабетом и атеросклерозом, что вполне закономерно, т.к. половой член является сосудистым органом, и факторы риска играют важную роль как в возникновении ССЗ, так и при развитии ЭД [12, 13]. Учитывая высокую распространенность АГ, понимание ее роли в развитии ЭД у мужчин представляется важным. Одним из ведущих механизмов может быть дисфункция эндотелия и недостаточная продукция им оксида азота, которая является важнейшим патогенетическим звеном как АГ [14], так и васкулогенной ЭД. Повышение АД усиливает окислительный стресс в сосуди-

veloping vascular remodeling with reduction of elasticity and occlusion of vessels, which provide perfusion during erection, leads to vasculogenic ED onset [20–23]. Correlation of EF status with the basic CVD risk factors revealed in our trial is in line with other trials data [14–23]. Absence of significant correlation between EF and plasma lipid levels can possibly be explained by relatively young age of majority of enrolled patients as well as by statin intake by ischemic heart disease patients.

Correlation between EF indices dynamics with its baseline, therapy variant (carvedilol or bisoprolol) and uric acid plasma level dynamics testifies to general trend of beneficial influence of carvedilol on metabolic parameters and EF due to its vasodilating effect and improvement of vascular endothelial function, as was shown in many trials [24–29].

Taking into account that endothelial dysfunction is a systemic process and a link between all the vascular diseases, risk factors correction, including smoking cessation, body weight normalization, regular physical activity and elimination of lipid metabolism disorders leads to endothelial function improvement. 10–15% reduction in initial body mass has a significant therapeutic effect due to visceral fat diminishment and regression of systemic hyperinsulinemia. Body mass reduction is also accompanied by increase in testosterone level and decrease in fat mass and estrogens level [30], which in turn improves EF.

Some trials demonstrated possibility of erection dysfunction recovery after elimination of risk factors [31–33]. As Pourmand G. et al reported smoking cessation resulted in improvement of EF in more than 25% of ED patients within a year, while smoking patients of the same age did not improve their EF [32]. Esposito K. et al noted improvement of erection in 1/3 of obese men within two years after weight reduction and physical activity increase [31]. Possibility of EF recovery after dyslipidemia correction was also determined [33].

EF dynamics did not correlate with BP level which can apparently be explained by similar BP decrease in the both groups with target level achievement by the end of the study.

Whereas regulation of BP level results in improvement of quality of life [34], side effects of treatment can worsen patients' well-being, especially in cases of asymptomatic HT [35]. Particularly, sexual dysfunction caused by antihypertensive drugs can decrease quality of life [36–38]. One of beta-blockers use limitations in men is their negative influence on EF. ED is related to pharmacotherapy in one of four cases. A number of trials demonstrate

стой стенке [15], в результате чего уменьшается зависящая от эндотелия вазодилатация, что показано в ряде экспериментальных работ [16–19]. Развивающееся ремоделирование со снижением эластичности и уменьшением просвета кровеносных сосудов, обеспечивающих кровоток во время эрекции, приводит к развитию васкулогенной ЭД [20–23]. Выявленная нами взаимосвязь состояния ЭФ с основными факторами риска ССЗ соответствует приведенным данным литературы [14–23]. Отсутствие значимой корреляции между состоянием ЭФ и липидов крови обусловлено, по-видимому, относительно молодым возрастом большинства включенных пациентов и приемом статинов пациентами с ишемической болезнью сердца.

Взаимосвязь между динамикой показателей ЭФ с ее исходным состоянием ЭФ, типом терапии (карведилол или бисопролол) и динамикой уровня мочевой кислоты свидетельствует о наличии общей закономерности в благоприятном влиянии карведилола на метаболические показатели и состояние ЭФ за счет вазодилатирующего эффекта и улучшения эндотелиальной функции сосудов, что показано во многих исследованиях [24–29].

Так как эндотелиальная дисфункция является системным процессом и связующим звеном всех сосудистых заболеваний, то коррекция факторов риска, в том числе отказ от курения, нормализация массы тела, регулярная физическая активность, устранение нарушений липидного обмена сопровождаются улучшением эндотелиальной функции. Уменьшение массы тела на 10–15% от исходной дает выраженный терапевтический эффект за счет снижения висцерального жира и регресса системной гиперинсулинемии. Также снижение массы тела сопровождается улучшением уровня тестостерона, уменьшением жировой массы и уровня эстрогенов [30], и, соответственно, улучшением ЭФ.

В литературе описан ряд исследований, показавших возможность восстановления эрекции у части больных после устранения факторов риска [31–33]. Pourmand G. и соавт. изучили влияние на ЭФ прекращения курения и обнаружили, что среди пациентов с ЭД через год после отказа от курения отмечено улучшение ЭФ более чем в 25% случаев, в то время как среди больных того же возраста, продолжавших курить, улучшения ЭФ отмечено не было [32]. Esposito K. и соавт. отметили улучшение эрекции примерно у 1/3 мужчин, страдавших ожирением, через 2 года после снижения веса и увеличения физической активности [31]. Установлена возможность восстановить нарушенную ЭФ после коррекции дислипидемии [33].

Отсутствие взаимосвязи между динамикой ЭФ и АД обусловлено, по-видимому, одинаковым снижением АД в обеих группах с достижением целевого уровня у всех больных к визиту завершения исследования.

Хотя обычно контроль уровня АД связан с улучшением качества жизни [34], появление связанных с лечением побочных эффектов может ухудшить самочувствие пациентов, особенно тех, у кого АГ протекает бессимптомно [35]. В частности, ухуд-

that not all of beta-blockers are similar in their negative influence on sexual function in men [39,40]. Some research showed that metoprolol [41] and bisoprolol [42] did not worsen sexual function in men while nebivolol caused endothelium-dependent relaxation and thereby improved EF [43]. Through our review of the literature we found only one research devoted to the comparison of carvedilol and valsartan and their influence on EF, in which valsartan demonstrated favorable effect as opposed to carvedilol. However, the study included patients with a narrow age range, with newly diagnosed and untreated HT as well as other EF evaluation scale what makes it difficult to compare our results with the results of the above study and to explain the differences [6].

Our study demonstrated oppositely directed dynamics of EF status at carvedilol and bisoprolol intake. Treatment with carvedilol significantly improved EF after 24 weeks of the therapy unlike bisoprolol intake that was accompanied by EF worsening in the period from 12 to 24 week of the treatment. We did not find any data of carvedilol beneficial effect on EF in the available literature. More detailed analysis of EF dynamics in the both groups revealed that EF improved in younger patients (<45 years) of the carvedilol group and did not change in those of the bisoprolol group; at that EF improved in patients above 45 years old in the carvedilol group and worsened in those of the bisoprolol group. The similar trend was determined at patients' stratification depending on the EF at baseline (normal or diminished EF). So, patients with initially impaired EF, being the most vulnerable in regard to development of adverse effect of antihypertensive drugs, revealed the most significant distinctions in influence of carvedilol (favorable) and bisoprolol (adverse) on EF.

It is important that ED developed as a result of antihypertensive therapy can influence treatment compliance due to worsening of quality of life. For instance, the 5-year MRC study with the total of 17354 participants with HT demonstrated that sexual function disorders were the often reason for refusal of antihypertensive drugs intake. Thus within this study, patients who were administrated thiazide diuretic (12.6%, $p<0.001$) or a beta-blocker (6.3%, $p<0.001$) ceased treatment due to ED significantly more often than those who used placebo (1.3%) for 1000 man-year. About 70% of hypertensive patients with disclosed side effects do not maintain regimen of antihypertensive drugs intake, 40-60% of them cease treatment more often than patients with unchanged quality of life [10]. One of

шить качество жизни могут нарушения половой функции, вызванные гипотензивными препаратами [36–38]. Известно, что одним из ограничений применения БАБ у мужчин является их отрицательное влияние на ЭФ. Фармакотерапия ответственна за ЭД примерно в одном из четырех случаев.

Результаты ряда исследований показывают, что не все БАБ одинаково негативно влияют на сексуальную функцию мужчин [39,40]. В некоторых исследованиях было показано, что метопролол [41] и бисопролол [42] не ухудшали половую функцию мужчин, небиволол вызывал эндотелийзависимую релаксацию и улучшал ЭФ [43]. В литературе нам удалось обнаружить лишь одно исследование, сравнивавшее влияние на ЭФ карведилола с валсартаном, в котором валсартан оказал благоприятное действие на ЭФ в отличие от карведилола. Однако в исследование включались пациенты в узком возрастном диапазоне, с впервые выявленной и нелеченной АГ, а также использовалась иная шкала оценки ЭФ, что затрудняет сравнение результатов, полученных в нашем исследовании, и объяснение выявленных различий [6].

В нашем исследовании было установлено, что на фоне приема карведилола и бисопролола наблюдалась противоположно направленная динамика состояния ЭФ. Так, терапия, основанная на карведилоле, привела к достоверному улучшению состояния ЭФ через 24 нед терапии, в отличие от терапии бисопрололом, при которой имелось ухудшение ЭФ в период с 12 по 24 нед терапии. Данных о благоприятном влиянии карведилола на ЭФ в доступной литературе нами не обнаружено. Более детальный анализ динамики ЭФ у пациентов в обеих группах показал, что если у более молодых пациентов (<45 лет) ЭФ улучшалась в группе карведилола и не менялась в группе бисопролола, то у пациентов старше 45 лет происходило улучшение в группе карведилола и ухудшение в группе бисопролола. Схожая закономерность установлена и при стратификации пациентов в зависимости от исходного состояния ЭФ (с исходно сохранной и исходно сниженной ЭФ). Таким образом, различия во влиянии карведилола (положительное) и бисопролола (отрицательное) на ЭФ были наиболее значимыми у пациентов с исходно скомпрометированной ЭФ, т.е. у наиболее уязвимых в отношении развития нежелательного действия антигипертензивных препаратов на сексуальную функцию.

Большое значение имеет то, что ЭД, развившаяся на фоне лечения АГ, может влиять на приверженность пациентов к терапии за счет ухудшения качества жизни. Так, например, проводившееся в течение пяти лет исследование MRC, включавшее 17354 пациентов с АГ, показало, что нарушения половой функции являются частой причиной отказа больных от приема гипотензивных средств. В ходе этого исследования преждевременное прекращение лечения в связи с ЭД наблюдалось значительно чаще у пациентов, принимавших тиазидный диуретик (12,6%, $p<0,001$) либо β -АБ (6,3%, $p<0,001$), по сравнению с пациентами, применявшими плацебо (1,3%) на 1000 человеко-лет. До 70% больных с АГ,

Russian studies reported that treatment compliance in hypertensive patients was only 30% after a year of antihypertensive drugs prescription; at that sexual disorders were the reason for treatment refusal in 15% [44]. So, antihypertensive drugs must not only effectively decrease BP but also not worsen patients quality of life [45,46]. That is why carvedilol is more preferable in hypertensive men with overweight/obesity than bisoprolol in regard to its influence on EF.

Conclusion

The CABRIOLET study confirmed that long-term treatment with carvedilol as opposed to bisoprolol at similar antihypertensive efficacy not only favorably impacted metabolic parameters but also improved EF in hypertensive patients with abdominal obesity.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

у которых были выявлены побочные эффекты, не соблюдают режим приема антигипертензивных препаратов и 40–60% чаще прекращают лечение по сравнению с пациентами, чье качество жизни не изменилось [10]. В одном из российских исследований было выявлено, что приверженность лечению среди больных АГ через год после подбора гипотензивной терапии составила только 30%, причем в 15% случаев причиной для отказа от терапии послужили сексуальные нарушения [44]. Таким образом, для лечения АГ целесообразно выбирать не только высокоэффективную в плане снижения АД, но и не ухудшающую качество жизни больного гипотензивную терапию [45,46]. Так, терапия карведилолом у мужчин с АГ и избыточной массой тела/ожирением, является более предпочтительной, чем бисопрололом в отношении влияния на состояние их ЭФ.

Заключение

Исследование КАБРИОЛЕТ подтвердило, что при равном гипотензивном эффекте терапия, основанная на карведилоле, в отличие от основанной на бисопрололе, при длительном приеме не только оказывала благоприятное метаболическое действие, но и улучшала состояние ЭФ у пациентов, страдающих АГ и абдоминальным ожирением.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

References / Литература

1. Martsevich S.Y., Tolpygina S.N. on behalf of the CABRIOLET trial working group. Comparison of the influence of long-term treatment based on carvedilol or bisoprolol on metabolic parameters in hypertensive patients with overweight or obesity Results of the randomized open-label parallel-groups stepped trial CABRIOLET (part I). Rational Pharmacother Card 2012;8(4):488–499. (Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н. от имени рабочей группы по проведению исследования КАБРИОЛЕТ. Сравнение влияния длительной терапии, основанной на карведилоле или бисопрололе, на метаболические параметры у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением. Результаты рандомизированного открытого параллельного ступенчатого исследования КАБРИОЛЕТ (часть 1). РФК 2012;8(4):488–499).
2. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. Eur Heart J 2004;25:1341–62.
3. Nussbaum M.R. Erectile dysfunction: prevalence, etiology, and major risk factors. J Am Osteopath Assoc 2002; 102 (12 Suppl 4): 1–6.
4. Burchardt M., Burchardt T., Baer L. et al. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. J Urol 2000; 164: 1188–1191.
5. Roth A., Kalter-Leibovici O., Kerbis Y. et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in men with diabetes, hypertension, or both diseases: a community survey among 1412 Israeli men. Clin Cardiol 2003;26(1):25–30.
6. Fogari R., Zoppi A., Poletti L., et al. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. Am J Hypertens 2001; 14(1):27–31.
7. Mickle H. Incidence and treatment of sexual dysfunction in heart disease. Ugeskr Laeger 2002; 164(41): 4760–4764.
8. Ralph D., McNicholas T. UK management guidelines for erectile dysfunction. BMJ 2000; 321(19): 499–503.
9. Wassertheil-Smoller S., Blaufox M.D., Oberman A. et al. Effect of antihypertensives on sexual function and quality of life: the TAIM Study. Ann Intern M 1991; 114:613–20.
10. Lever A.F., Brennan P.J. Medical research council trial of treatment of hypertension in older adults. Clin Exp Hypertens 1993;15: 941–949.
11. Rosen R.C., Riley A., Wagner G. et al. The international index of erectile function (IIEF): multidimensional scale for the assessment of erectile dysfunction. Urology 1997; 49(6): 822–830.
12. Barrett-Connor E. Cardiovascular risk stratification and cardiovascular risk factors associated with erectile dysfunction: assessing cardiovascular risk in men with erectile dysfunction. Clin Cardiol 2004; 27(4 Suppl 1): 18–13.
13. Roth A., Kalter-Leibovici O., Kerbis Y. et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in men with diabetes, hypertension, or both diseases: a community survey among 1412 Israeli men. Clin Cardiol 2003;26(1):25–30.
14. Van Bortel L.M., Duprez D. Clinical application of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. Am J Hypertens 2002;15 (5): 445–52.
15. Celtek S., Rodrigo J., Lobos E. et al. Selective nitric oxide neurodegeneration in diabetes mellitus – a nitric oxide-dependent phenomenon. Br J Pharmacol 1999; 128(8): 1804–1812.
16. Kung C.F., Luscher T.F. Different mechanisms of endothelial dysfunction with aging and hypertension in rat aorta. Hypertension 1995; 25(2): 194–200.
17. Li J.S., Sharifi A.M., Schiffrin E.L. Effect of AT₁ angiotensin-receptor blockade on structure and function of small arteries in SHR. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 30(1): 75–83.
18. Linder L., Kiowski W., Buhler F.R., Luscher T.F. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo: blunted response in essential hypertension. Circulation 1990; 81(6): 1762–1767.
19. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L., et al. Cyclooxygenase inhibition restores nitric oxide activity in essential hypertension. Hypertension 1997; 29(1 Pt 2):274–279.
20. Jackson G., Giuliano F. Moderator's introduction. Eur Heart J 2002; 4 Suppl H: 1–6.
21. Mickle H. Incidence and treatment of sexual dysfunction in heart disease. Ugeskr Laeger 2002; 164(41): 4760–4764.
22. Okabe H., Hale T.M., Kumon H., Heaton J.P., Adams M.A. The penis is not protected: in hypertension there are vascular changes in the penis which are similar to those in other vascular beds. Int J Impot Res 1999; 11(3): 133–140.
23. Toblli J.E., Stella I., Inserra F., et al. Morphological changes in cavernous tissue in spontaneously hypertensive rats. Am J Hypertens 2000;13(6 Pt 1): 686–692.
24. Shal'nova S.A., Martsevich S.Yu., Deev A.D., et al. First results of open randomized clinical study of Acridilol in combination therapy of patients with arterial hypertension and obesity or type 2 diabetes (Mellitus-Open Multicenter Clinical Study ACCORD). Kardiologiya 2008;48(8):28–33. Russian (Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Первые результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования по применению препарата Акридиллол® в комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией и ожирением или сахарным диабетом 2-го типа (АККОРД). Кардиология 2008;(8):28–33).

25. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Shilova E.V. Comparison of therapies based on carvedilol and metoprolol in hypertensive patients with overweight or obesity. The first results of CAMELLIA trial. *Rational Pharmacother Card* 2009;(1):23–27. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В., и др. от имени рабочей группы по проведению исследования «Камелия». Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты исследования «Камелия». РФК 2009; (1): 23–27).
26. Torp-Pedersen C., Metra M., Charlesworth A. et al. COMET investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007;93(8):968–73.
27. Sporer G., Bartsch W., Strein K., et al. Pharmacological profile of carvedilol as a beta-blocking agent with vasodilating and hypotensive properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9(3):317–327.
28. Weber K., Bohmeke T., van der Does R., Taylor S.H. Comparison of the hemodynamic effects of metoprolol and carvedilol in hypertensive patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10(2):113–117.
29. Lysko P.G., Webb C.L., Gu J.L., et al. A comparison of carvedilol and metoprolol antioxidant activities in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36(2):277–281.
30. Niskanen L., Laaksonen D.E., Punnonen K. et al. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6: 208–15.
31. Esposito K., Giugliano F., Di Palo C. et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(24): 2978–84.
32. Pourmand G., Alidaee M.R., Rasuli S. et al. Do cigarette smokers with erectile dysfunction benefit from stopping? A prospective study. *BJU Int* 2004; 94: 1310–3.
33. Saltzman E.A., Guay A.T., Jacobson J. Improvement in erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: A clinical observ. *J Urol* 2004;172: 255–8.
34. Hale T.M., Okabe H., Bushfield T.L. et al. Recovery of erectile function after brief aggressive antihypertensive therapy. *J Urol* 2002;168(1):348–54.
35. Swanson-Fisher R.W., Clover K. Compliance in the treatment of hypertension. A need for action. *Am J Hypertens* 1995; 8(10 Pt 2): 825–885.
36. Rosen R.C. Sexual dysfunction as an obstacle to compliance with antihypertensive therapy. *Blood Press Suppl* 1997; 1: 47–51.
37. Weinberger M.H. Lowering blood pressure in patients without affecting quality of life. *Am J Med* 1989; 86(1B):94–97.
38. Prisant L.M., Carr A.A., Bottini P.B. et al. Sexual dysfunction with antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1994; 154(7): 730–736.
39. Freis E.D. Current status of diuretics, β -blockers, α -blockers and α -, β -blockers in the treatment of hypertension. *Med Clin North Am* 1997; 81: 1305–17.
40. Keene L.C., Davies P.H. Drug related erectile dysfunction. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1999; 18: 5–24.
41. Franzen D., Metha A., Seifert N. et al. Effects of beta-blockers on sexual performance in men with coronary heart disease. A prospective, randomized and double blinded study. *Int J Impot Res* 2001;13(6):348–51.
42. Broekman C.P., Haensel S.M., Van de Ven L.L., Slob A.K. Bisoprolol and hypertension: effects on sexual functioning in men. *J Sex Marital Ther* 1992; 29: 325–31.
43. Ritter J.M. Nebivolol: endothelium-mediated vasodilating effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38(Suppl 3): S13–6.
44. Arabidze G.G., Arabidze Gr. G. Antihypertensive therapy and sexual function in men. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 1999;(3):49–52. Russian (Арабидзе Г.Г., Арабидзе Гр. Г. Антигипертензивная терапия и половая функция у мужчин. Клиническая Фармакология и Терапия 1999;(3):49–52).
45. Vertkin A.L. Erectile dysfunction in the practice of a cardiologist. In: *Erectile dysfunction, diagnosis and treatment. Collected articles*. М.: Praktika; 2004: 82–96. Russian (Верткин А.Л. Эректильная дисфункция в практике врача-кардиолога. В: Эректильная дисфункция, диагностика и лечение. Сборник научных статей. М.: Практика; 2004: 82–96).
46. DeBusk R., Drory Y., Goldstein I. et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000; 86 (2A): 62F–68F.

Received/Поступила 17.07.2012
Accepted/Принята в печать 24.07.2012

HIGH HEART RATE AS A POTENTIAL RISK FACTOR FOR DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

D.S. Novikova^{1*}, T.V. Popkova¹, A.N. Gerasimov², A.V. Volkov¹, E.L. Nasonov¹

¹ Research Institute of Rheumatology, Kashirskoe shosse 34/a, Moscow, 115522 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

High heart rate as a potential risk factor for development of cardiovascular diseases in women with rheumatoid arthritis

D.S. Novikova^{1*}, T.V. Popkova¹, A.N. Gerasimov², A.V. Volkov¹, Ye.L. Nasonov¹

¹ Research Institute of Rheumatology, Kashirskoe shosse 34/a, Moscow, 115522 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To study relationship between heart rate (HR) and traditional risk factors for cardiovascular diseases (TRF for CVD), subclinical structural and functional changes in the heart and vessels, as well as the activity and severity of rheumatoid inflammation in women with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. A total of 291 female patients less than 60 years of age with a definite diagnosis of RA were examined. The control group consisted of 125 women without rheumatic diseases. Aside from clinical symptoms, activity and severity level of RA, the presence of main TRF for CVD were assessed, 24 h Holter ECG monitoring (24-h ECG), duplex scanning of common carotid arteries, transthoracic echocardiography were performed and the serum levels of inflammatory markers were determined.

Results. RA patients compared with the control group women had higher values of minimum (52.3 ± 0.4 vs 47.5 ± 0.4 ; $p < 0.001$) and mean (78.5 ± 0.5 vs 75.5 ± 0.5 ; $p < 0.001$) HR according to 24-h ECG, after adjustment for main TRF for CVD (age, arterial hypertension, menopause, levels of total cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein cholesterol). Accelerated HR in RA directly correlated with an increased joint functional disability index - HAQ, RA severity index, the level of inflammatory markers and administration of leflunomide after adjustment for age ($p < 0.05$). Patients with HR > 86 beats per minute compared with RA patients with values of HR ≤ 71 beats per min had lower total cholesterol (5.84 ± 0.13 vs 5.11 ± 0.17 ; $p = 0.001$) and low density lipoprotein cholesterol levels (4.06 ± 0.13 vs 3.28 ± 0.18 ; $p = 0.001$), longer duration, higher activity (Visual Analog Pain Scale, DAS28, extra-articular manifestations of RA, concentration of proinflammatory markers) and severity level of RA (severity index, HAQ, radiological stage III/IV), as well as higher percentage of left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) after adjustment for age.

Conclusion. According to 24-h ECG, an increase in mean HR values in women with RA is associated with activity, severity of rheumatoid inflammation and LVDD. Prospective studies are needed to determine the role of accelerated HR as a risk factor for development of CVD and the feasibility of preventive measures creation aimed to lower HR to prevent cardiovascular events in RA.

Key words: rheumatoid arthritis, heart rate, risk factor for development of cardiovascular diseases

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):636-646

Высокая частота сердечных сокращений как потенциальный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ревматоидным артритом

Д.С. Новикова^{1*}, Т.В. Попкова¹, А.Н. Герасимов², А.В. Волков¹, Е.Л. Насонов¹

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34/а

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Цель. Изучить характер взаимосвязи частоты сердечных сокращений (ЧСС) с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ТФР ССЗ), субклиническими структурно-функциональными изменениями сердца и сосудов, а также активностью и тяжестью ревматоидного воспаления у женщин с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Обследовали 291 пациентку с достоверным диагнозом РА в возрасте до 60 лет. В контрольную группу были включены 125 женщин без ревматических заболеваний. Помимо клинических проявлений, степени активности и тяжести РА, оценивали наличие основных ТФР ССЗ, проводили холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), дуплексное сканирование общих сонных артерий, трансторакальную эхокардиографию и определение уровней сывороточных маркеров воспаления.

Результаты. Пациентки с РА отличались от женщин контрольной группы более высокими значениями минимальной ($52,3 \pm 0,4$ против $47,5 \pm 0,4$; $p < 0,001$) и средней ($78,5 \pm 0,5$ против $75,5 \pm 0,5$; $p < 0,001$) ЧСС по данным ХМ-ЭКГ с учётом поправки на основные ТФР ССЗ (возраст, артериальная гипертензия, менопауза, концентрация общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности). Повышение ЧСС при РА прямо коррелировало с увеличением индекса функциональной недостаточности суставов HAQ, индекса тяжести РА, уровня воспалительных маркеров и приёмом лефлуномида с учётом поправки на возраст ($p < 0,05$). Пациентки с ЧСС > 86 уд/мин отличались от больных РА со значениями ЧСС ≤ 71 уд/мин более низкой концентрацией общего холестерина ($5,84 \pm 0,13$ против $5,11 \pm 0,17$; $p = 0,001$) и холестерина липопротеинов низкой плотности ($4,06 \pm 0,13$ против $3,28 \pm 0,18$; $p = 0,001$), большей длительностью, активностью (ВАШ боли, DAS28, системные проявления, концентрация провоспалительных маркеров) и тяжестью РА (индекс тяжести, HAQ, III/IV рентгенологическая стадия), а также более высоким процентом выявления диастолической дисфункции миокарда левого желудочка (ДДЛЖ) с учётом поправки на возраст.

Заключение. У женщин с РА увеличение средней ЧСС по данным ХМ-ЭКГ ассоциируется с активностью, тяжестью ревматоидного воспаления и наличием ДДЛЖ. Необходимо проведение проспективных исследований для определения роли повышенной ЧСС как фактора риска развития ССЗ и целесообразности разработки профилактических мероприятий, направленных на снижение ЧСС с целью предотвращения сердечно-сосудистых осложнений при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, частота сердечных сокращений, фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

РФК 2012;8(5):636-646

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): diananovikova75@yandex.ru

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease with a confirmed high cardiovascular risk. The meta-analysis of 17 prospective studies shows the increase in cardiovascular mortality rate in RA by 60% as compared with general population [1] due to higher risk of myocardial infarction and stroke [2]. The

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим аутоиммунным заболеванием с доказано высоким сердечно-сосудистым риском. Мета-анализ 17 проспективных исследований свидетельствует о повышении уровня сердечно-сосудистой летальности при РА на 60% по сравнению с общей популяцией [1], что обусловлено увеличением риска

Authors' information:

Diana S. Novikova – PhD, MD, Senior Researcher, Laboratory of Functional and Ultrasound Diagnostics, Research Institute of Rheumatology

Tatyana V. Popkova – PhD, MD, Head of Laboratory of Systemic Rheumatic Diseases, the same institute

Andrey N. Gerasimov – PhD, Head of Department of Medical Informatics and Statistics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Alexander V. Volkov – PhD, MD, Head of Laboratory of Functional and Ultrasound Diagnostics, Research Institute of Rheumatology

Eugeny L. Nasonov – PhD, MD, Professor, Academician of Russian Academy of Medical Sciences, Director of Research Institute of Rheumatology

Сведения об авторах:

Новикова Диана Сергеевна – к.м.н., с.н.с. лаборатории функциональной и ультразвуковой диагностики НИИР РАМН

Попкова Татьяна Валентиновна – д.м.н., руководитель лаборатории системных ревматических заболеваний НИИР РАМН

Герасимов Андрей Николаевич – д.ф.-м.н., заведующий кафедрой медицинской информатики и статистики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Волков Александр Витальевич – к.м.н., заведующий лабораторией функциональной и ультразвуковой диагностики НИИР РАМН

Насонов Евгений Львович – д.м.н., профессор, академик РАМН, директор НИИР РАМН

existing standard methods for the determination of cardiovascular diseases (CVD) probability are based on diagnosis and evaluation of their traditional risk factors (TRF). However, the majority of cardiovascular accidents develop in RA patients with a low or moderate risk according to TRF [3], therefore, the search for other predictors of cardiovascular events (CVE) development is of current interest. Systemic inflammation in RA causes dyslipidemia, carbohydrate metabolism disorders, endothelium dysfunction, the start of cardiovascular remodeling, and increase in prothrombotic potential [4], that, in its turn, can negatively influence the function of the autonomic nervous system promoting hypersympathictonia [5–7]. Accelerated resting heart rate (HR) can reflect an increased activity of sympathetic and/or decreased activity of parasympathetic nervous system [8]. Resting HR over 80–85 beats per min is associated with a risk of arterial hypertension (AH) and atherosclerosis development and is an independent predictor of CVE in subjects with and without CVD symptoms [9–14]. Aronow W. et al. have revealed relation between cardiovascular mortality and HR recorded during 24 h Holter ECG monitoring (24-h ECG) [15]. Accelerated HR according to 24-h ECG is associated with a higher concentration of proinflammatory markers in blood serum of middle-aged and elderly subjects without clinical signs of CVD [16]. Hypersympathictonia and inflammation are likely to potentiate each other, by that promoting the development of atherosclerosis and CVE.

The aim of our study was to investigate relationship between HR and TRF for CVD, subclinical structural and functional changes in the heart and vessels, as well as the activity and severity of rheumatoid inflammation in women with RA.

Material and methods

The study was presented within the framework of the program “Cardiovascular disorders and atherosclerosis in rheumatic diseases” conducting by the Research institute of rheumatology. The study included 291 women with a definite diagnosis of RA established according to criteria of the American College of Rheumatologists (ACR, 1987) [17]. The examination was carried out in compliance with Recommendations by the Association of Rheumatologists of Russia [18]. The control group included 125 women without rheumatic diseases, who did not conform to the exclusion criteria (the employees of institute). Exclusion criteria were age >60 years, ischemic heart disease (IHD: angina pectoris, history of myocardial infarction), clinical symptoms of chronic heart failure (CHF) functional class II–IV, history of cerebral stroke, the patients with diabetes mellitus, valvular heart disease, obesi-

развития инфаркта миокарда и инсульта [2]. Существующие стандартные методы определения вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) основаны на выявлении и оценке традиционных факторов риска (ТФР) их развития. Однако большинство случаев сердечно-сосудистых катастроф развивается у больных РА с низким или умеренным риском согласно ТФР [3], поэтому актуален поиск других предикторов возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО). При РА системное воспаление приводит к развитию дислипидемии, нарушению углеводного обмена, дисфункции эндотелия, запуску ремоделирования сердечно-сосудистой системы, повышению протромботического потенциала [4], что, в свою очередь, может негативно влиять на работу автономной нервной системы, способствуя гиперсимпатикотонии [5–7]. Высокая ЧСС в покое может отражать повышенную активность симпатической и/или сниженную активность парасимпатической нервной системы [8]. ЧСС более 80–85 уд/мин в состоянии покоя связана с риском развития артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза и является независимым предиктором ССО как у лиц без симптомов ССЗ, так и с наличием таковых [9–14]. Aronow W. и соавт. обнаружили связь между сердечно-сосудистой смертностью и ЧСС, зарегистрированной при холтеровском мониторировании ЭКГ (ХМ-ЭКГ) [15]. Увеличение ЧСС по данным ХМ-ЭКГ ассоциируется с повышением концентрации провоспалительных маркеров в сыворотке крови у лиц среднего и пожилого возраста без клинических признаков ССЗ [16]. Возможно, гиперсимпатикотония и воспаление потенцируют друг друга, тем самым, ускоряя развитие атеросклероза и ССО.

Целью нашего исследования явилось изучение характера взаимосвязи ЧСС с ТФР ССЗ, субклиническими структурно-функциональными изменениями сердца и сосудов, а также активностью и тяжестью ревматоидного воспаления у женщин с РА.

Материалы и методы

Работа выполнялась в рамках программы Научно-исследовательского института ревматологии «Кардиоваскулярные нарушения и атеросклероз при ревматических заболеваниях». В исследование включена 291 женщина с достоверным диагнозом РА, установленным согласно критериям Американского колледжа ревматологов (ACR, 1987) [17]. Обследование проведено согласно Рекомендациям Ассоциации ревматологов России [18]. Контрольную группу составили 125 женщин без ревматических заболеваний, не попадающие под критерии исключения (сотрудники НИИР РАМН). В исследование не включались лица старше 60 лет, с ишемической болезнью сердца (ИБС: стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда), клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН) II–IV ФК, перенесшие мозговую инсульт, пациенты с сахарным диабетом, клапанными пороками сердца, ожирением 3–4 степени, язвенной болезнью желудка и двенадцати-

ty class III-IV, gastric and duodenal ulcers, oncological diseases, clinically significant thyroid diseases. To take part in the study, all participants have signed voluntary informed consent. The study protocol was approved by the local Ethics committee.

Prior to the primary investigation of RA patients and control subjects at the first phase there was a week of "washout period" in case the participants had received β -adrenoblockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blocker, statins and sedatives. A cross-sectional study included the anamnestic data survey; anthropometric measurements including height, weight and body mass index (BMI); "office" blood pressure (BP) measurement by standard method, biochemical blood analysis including lipid profile with the index of atherogenicity calculation, and fasting venous blood glucose. To determine the total risk of development of CVD, the SCORE scale was used [19]. 24-h ECG was conducted with the use of a 3-channel monitor (Astrocard® - Holtersystem, ZAO "Meditech", Russia). To reveal subclinical forms of atherosclerosis, duplex scanning of common carotid arteries was undertaken using the system "Voluson 730 Expert" (Austria) to measure the intima-media thickness (IMT) on two sides in three areas of carotid arteries (right and left common, internal and the carotid arteries bulb) and to calculate a mean value of IMT on the left and on the right. The measurements were made along the posterior wall of the artery at a site with no discrete plaques. $IMT < 0.9$ mm was considered as standard. $IMT \geq 1.2$ mm [20] was considered as ASP. $IMT > 0.9$ mm and/or presence of ASP were considered as atherosclerosis of carotid arteries. RA patients also underwent the standard transthoracic echocardiography in M-, B- and Doppler modes with calculation of the left ventricular myocardial mass index (LVMMI) [21] and assessment of LV diastolic function [22].

The statistical analysis of results was made with software complex EpiInfo 5.0 recommended for use in medico-biological applications. To describe the distribution of analyzed indices, the incidence rate of discrete variables or parameters for continuous were calculated using the $M \pm m$ standard presentation, where M is an arithmetic mean, and m is a statistical error [23]. The significant difference between groups by quantitative signs was assessed using Student's t-test. To check the correct use of parametric statistics methods, the types of distributions of variables were analyzed. In case of their noncompactness, the analogous nonparametric methods were used. When the incidence rate of indices between groups was compared, χ^2 criterion was used. To reveal the degree of correlation between indices, the Spearman's

перстной кишки, онкологическими заболеваниями, клинически значимыми заболеваниями щитовидной железы. Все участники подписали добровольное информированное согласие на участи в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом.

Первичному обследованию больных РА и лиц контрольной группы на первом этапе предшествовал недельный период «вымывания препаратов» в случае, если обследуемые получали β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы медленных кальциевых каналов, статины и препараты с седативным эффектом. Проведено одномоментное исследование, включающее оценку анамнестических данных; антропометрическое исследование с измерением роста, веса и вычислением индекса массы тела (ИМТ); измерение «офисного» АД по стандартной методике, биохимическое исследование крови [липидный спектр с вычислением индекса атерогенности (ИА), глюкоза венозной крови натощак]. Для определения суммарного риска развития ССО использована шкала SCORE [19]. ХМ-ЭКГ проводилось с использованием 3-х канального монитора (Astrocard®-Holtersystem, ЗАО «Медитек», Россия). Для выявления субклинических форм атеросклероза проводилось дуплексное сканирование общих сонных артерий на аппарате «Voluson 730 Expert» (Австрия) с измерением толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) с двух сторон в трех участках сонных артерий (правой и левой общей, внутренней и луковице сонных артерий) с вычислением средней ТИМ слева и справа. Измерения проводили по задней стенке артерии вне зоны локализации атеросклеротической бляшки (АСБ). Нормальной считали $ТИМ < 0,9$ мм. За АСБ принимали увеличение $ТИМ \geq 1,2$ мм [20]. За наличие атеросклероза сонных артерий принимали увеличение $ТИМ > 0,9$ мм и/или присутствие АСБ. Пациентам с РА также выполняли стандартную трансторакальную эхокардиографию (ЭХО-КГ) в М-, В- и Допплер-режимах с определением индекса массы миокарда левого желудочка [21] и изучением диастолической функции ЛЖ [22].

Статистический анализ результатов проводили с помощью программного комплекса EpiInfo 5.0, рекомендованного для использования в медико-биологических приложениях. Для описания распределения анализируемых показателей рассчитывали частоты встречаемости для дискретных переменных или параметры для непрерывных, используя стандартное представление $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — статистическая погрешность его определения [23]. Достоверность различий между группами по количественным признакам оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента. Для проверки корректности использования методов параметрической статистики анализировали формы распределения переменных. В случае их некомпактности использовали аналогичные методы непараметрической статистики. При сравнении частоты встречаемости показателей между группами использовали критерий χ^2 . Для выявления

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of women with RA (n=291)
Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика женщин с РА (n=291)

Indicator / Показатель	Value / Значение
Age, years / Возраст, годы	45.8±0.6
Disease duration, months / Длительность болезни, мес	119.2±6.4
RA≤12months/RA 1-10 years/RA>10 years, % / РА≤12мес/РА 1–10 лет/РА>10 лет, %	10/51/39
Activity level (score) DAS 28, points / Степень активности DAS 28, баллы	5.5±0.1
Radiological stage: I/II; III/IV, % / Рентгенологическая стадия: I/II; III/IV, %	40.8; 59.1
HAQ index, points / Индекс HAQ, баллы	1.5±0.04
Pain by VAPS, mm / ВАШ боли, мм	51.9±1.1
Extra-articular manifestations of RA, % / Внесуставные проявления РА, %	29
RF: seropositive/seronegative, % / РФ: серопозитивный/серонегативный, %	76/24
Cyclic citrullinated peptide antibodies: seropositive/seronegative, % / антитела к циклическому цитруллиновому пептиду: серопозитивный/серонегативный, %	78/22
Severity index, points / Индекс тяжести, баллы	5.45±0.17
Intake of GC, % / Применение ГК, %	51
Age of GC therapy commencement, years / Возраст начала ГК, лет	43.2±0.9
Cumulative dose of GC, g / Кумулятивная доза ГК, г	12.7±1.0
GC dose at the moment of examination, g / Доза ГК на момент обследования, г	8.2±0.3
BAID, % / БПВП, %	76
Methotrexate/leflunomide/hydroxychloroquine/sulfasalazin, % / Метотрексат/лефлуномид/гидроксихлорохин/сульфасалазин, %	59/21/7/7
Other BAID, % / Другие БПВП, %	6
NSAID, % / НПВП, %	94.2
Leukocytes, 10 ⁹ /l / Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8.4±0.2
Platelets, 10 ⁹ /l / Тромбоциты, 10 ⁹ /л	344.6±6.7
CRP, mg/l / СРБ, мг/л	28.6±1.7
ESR, mm/h / СОЭ, мм/ч	35.5±1.3
Data are presented as M±m, unless otherwise specified Данные представлены как M±m, если не указано иначе	

rank correlation coefficient (r) was calculated. When needed to analyze a real significance of a risk factor with regard to some clinical symptoms the expectation of which essentially depended on the age (or the presence of other factors), we calculated and analyzed partial correlation coefficients adjusted for age (or the presence of other factor) [24]. The differences between values were significant at $p<0.05$.

Results

The clinical characteristics of RA patients are demonstrated in Table 1.

The RA patients were older, AH, menopause were recorded more often; the level of triglycerides (TG), index of atherogenicity, systolic BP (SBP), diastolic BP (DBP), BMI, and SCORE index were higher, but the level of high density lipoprotein cholesterol (HDLC) was lower than this in patients of the control group (Table 2). After adjustment for age, in RA women as compared with women in control group, differences in the levels of TG, HDLC, IA, the incidence rate of AH and menopause remained significant. Also after adjustment for age, the levels of total cholesterol (TCh) and low density lipoprotein cholesterol (LDLC) in

степени взаимосвязи между показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r). В том случае, когда нужно было проанализировать реальную значимость фактора риска по отношению к некоторому клиническому проявлению, вероятность которого существенно зависела от возраста (или наличия других факторов), рассчитывали и анализировали коэффициенты частной корреляции под контролем возраста (или наличия другого фактора) [24]. Достоверными считали различия показателей при $p<0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациенток с РА представлена в табл. 1.

Пациентки с РА были старше по возрасту, у них чаще регистрировалась АГ, менопауза, был выше уровень триглицеридов (ТГ), ИА, систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД), индекс массы тела (ИМТ), индекс SCORE, а концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) ниже, чем в у больных контрольной группы (табл. 2). При поправке на возраст у женщин с РА по сравнению с женщинами контрольной группы сохранились достоверные различия по уровню ТГ, ХС ЛПВП, ИА, частоте встречаемости АГ, менопаузы. Также при поправке на возраст концентрация общего холестерина (ОХС) и холестерина ли-

Table 2. Comparison of TRF for CVD with the value of IMT of carotid arteries in women with RA and ones of the control group
Таблица 2. Сравнение ТФР ССЗ и величины ТИМ сонных артерий у женщин с РА и контрольной группы

	RA / PA (n=291)	Control / Контроль (n=125)	r ¹	p ¹	r ²	p ²
Age, years / Возраст, годы	45.8±0.6	41.8±0.9	-0.177	<0.001	-	-
TCh, mmol/l / ОХС, ммоль/л	5.65±0.08	5.83±0.12	ns / нд	ns / нд	0.14	0.01
TCh>5 mmol/l, % / ОХС>5 ммоль/л, %	68.9	73.0	ns / нд	ns / нд	0.12	0.017
LDLC, mmol/l / ХС ЛНП, ммоль/л	3.79±0.08	3.91±0.11	ns / нд	ns / нд	0.12	0.03
LDLC>3 mmol/l, % / ХС ЛНП>3 ммоль/л, %	74.3	77.2	ns / нд	ns / нд	0.11	0.034
TG, mmol/l / ТГ, ммоль/л	1.15±0.05	0.81±0.06	-0.28	<0.001	-0.19	<0.001
TG>1.7 mmol/l, % / ТГ>1,7 ммоль/л, %	17.5	8.0	-0.12	0.013	-0.11	0.034
HDLc, mmol/l / ХС ЛПВП, ммоль/л	1.36±0.03	1.56±0.03	0.25	<0.001	0.24	<0.001
HDLc<1.2 mmol/l / ХС ЛПВП<1,2 ммоль/л	38.7	12.8	-0.26	<0.001	-0.27	<0.001
IA / ИА	4.50±0.09	3.90±0.10	-0.19	<0.001	-0.16	<0.001
IA>3 / ИА>3	86.5	76	-0.13	0.01	ns / нд	ns / нд
Glucose, mmol/l / Глюкоза, ммоль/л	4.8±0.04	4.8±0.05	ns / нд	ns / нд	ns / нд	ns / нд
Glucose>6.0 mmol/l / Глюкоза>6,0 ммоль/л	3.3	3.0	ns / нд	ns / нд	ns / нд	ns / нд
SBP, mmHg / САД, ммрт.ст.	128.3±1.3	119.1±1.5	-0.15	0.011	ns / нд	ns / нд
DBP, mmHg / ДАД, мм рт.ст.	78.2±0.8	73.9±0.9	-0.13	0.018	ns / нд	ns / нд
AH, % / АГ, %	52	18	-0.32	<0.001	-0.27	<0.001
BMI, kg/m ² / ИМТ, кг/м ²	25.01±0.32	23.90±0.40	ns / нд	ns / нд	ns / нд	ns / нд
BMI≥25kg/m ² , % / ИМТ≥25кг/м ² , %	41	29	-0.12	0.02	ns / нд	ns / нд
Smoking, % / Курение, %	17	16	ns / нд	ns / нд	ns / нд	ns / нд
Menopause, % / Менопауза, %	47	20	-0.26	<0.001	-0.2	<0.001
CVD in family history, % / Отягощенная наследственность по ССЗ, %	36	36	ns / нд	ns / нд	ns / нд	ns / нд
Hypodynamia, % / Гиподинамия, %	45	35	-0.14	0.019	ns / нд	ns / нд
SCORE, % / SCORE, %	0.68±0.05	0.39±0.05	-0.18	0.001	ns / нд	ns / нд
Atherosclerosis of carotid arteries, % / Атеросклероз сонных артерий, %	40.5	28.8	-0.16	0.012	ns / нд	ns / нд
IMT average on the left, mm / ТИМ средняя слева, мм	0.74±0.02	0.72±0.01	-0.13	0.025	ns / нд	ns / нд
IMT average on the right, mm / ТИМ средняя справа, мм	0.73±0.02	0.73±0.02	ns / нд	ns / нд	ns / нд	ns / нд

Data are presented as M±m, unless otherwise specified; r¹ – correlation coefficient of risk factor with the presence of RA; p¹ – significant difference of mean values (for discrete frequencies) between patients with RA and control group; r² – partial correlation coefficient of risk factor with the presence of RA adjusted for age; p² – significant difference of partial correlation coefficient of risk factor with the presence of RA from 0; ns – no significant difference
Данные представлены как M±m, если не указано иначе; r¹ – коэффициент корреляции фактора риска с наличием РА; p¹ – достоверность различия средних (для дискретных частот) между пациентками с РА и контрольной группой; r² – частный коэффициент корреляции фактора риска с наличием РА с поправкой на возраст; p² – достоверность отличия частного коэффициента корреляции фактора риска с наличием РА от 0; нд – различия недостоверны

women with RA became significantly lower than in control group. After adjustment for age, the incidence of atherosclerosis of carotid arteries, the values of mean IMT on the left and on the right in women with RA and of control group did not differ significantly. Thus, RA patients unlike women of control group had a higher incidence of AH, menopause, dyslipidemia without significant differences in frequency of sub-clinical atherosclerotic lesions of carotid arteries.

Women with RA had higher minimum and mean values of HR, however, maximum values of HR were lower in comparison with those in control group (Table 3). Owing to differences in some TRF for CVD in women with RA and control group, HR values were compared after adjustment for these factors. After

попротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у женщин с РА стала значимо ниже, чем в контроле. Частота встречаемости атеросклероза сонных артерий, величины средней ТИМ слева и справа у женщин с РА и контрольной группы при поправке на возраст значимо не различались. Таким образом, пациентки с РА отличались от контрольной группы более высокой частотой встречаемости АГ, менопаузы, дислипидемии при отсутствии достоверных различий по частоте выявления субклинического атеросклеротического поражения сонных артерий.

У женщин с РА значения минимальной и средней ЧСС были выше, а значения максимальной ЧСС ниже по сравнению с таковыми в контрольной группе (табл. 3). В связи с различиями по ряду ТФР ССЗ между женщинами с РА и контрольной группы проведено сравнение показате-

Table 3. Comparison of HR by 24-h ECG in women with RA and control group

Таблица 3. Сравнение ЧСС по данным ХМ-ЭКГ у женщин с РА и контрольной группы

Indicators / Показатели	RA / PA (n=291)	Control / Контроль (n=125)	r ¹	p ¹	r ²	p ²
Minimum HR, beats per min / Минимальная ЧСС, уд/мин	52.3±0.4	47.5±0.4	-0.34	<0.001	-0.3	<0.001
Mean HR, beats per min / Средняя ЧСС, уд/мин	78.5±0.5	75.5±0.5	-0.17	<0.001	-0.2	<0.001
Maximum HR, beats per min / Максимальная ЧСС, уд/мин	136.4±1.0	142.9±1.3	0.19	<0.001	ns / нд	ns / нд

Data are presented as M±m; r¹ – correlation coefficient of HR with the presence of RA; p¹ – significant difference of mean values between patients with RA and control group; r² – partial correlation coefficient of HR with the presence of RA adjusted for age, AH, menopause, the level of TCh, TG, HDLC; p² – significant difference of partial correlation coefficients of HR with the presence of RA from 0; ns – no significant difference
Данные представлены как M±m; r¹ – коэффициент корреляции ЧСС с наличием РА; p¹ – достоверность различия средних между пациентками с РА и контрольной группой; r² – частный коэффициент корреляции ЧСС с наличием РА с поправкой на возраст, наличие АГ, менопаузы, уровень ОХС, ТГ, ХС ЛВП; p² – достоверность отличия частного коэффициента корреляции ЧСС с наличием РА от 0; нд – различия недостоверны

adjustment for age, AH, menopause, levels of TCh, triglycerides, and HDLC in RA patients as compared with women of control group, differences in the level of minimum and mean HR remained significant. Thus, the women with RA show higher values of minimum and mean HR by 24-h ECG after adjustment for main TRF for CVD.

Correlation analysis data for all examined RA patients (n=291) showed that the increased rate of mean HR negatively correlates with age, the level of TCh, LDLC, systolic BP, diastolic BP, IMT, SCORE index and the presence of AH and menopause (Table 4). A direct correlation of HR with clinical symptoms of RA was revealed: the presence of extra-articular manifestations of RA, severity of pain by Visual Analog Pain Scale (VAPS), HAQ (Health Assessment Questionnaire) index, severity index, laboratory markers of inflammation: the level of leukocytes, platelets, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and administered therapy: presence of basic anti-inflammatory drugs (BAID) (p<0.05). After adjustment for age, no correlation of mean HR with all TRF for CVD and SCORE was revealed except for correlation of HR with the level of SBP and DBP. After adjustment for age, the relation between the mean value of HR and the level of inflammatory markers, HAQ index and severity index has intensified. The association of mean HR with extra-articular manifestations of RA, pain by VAPS and the use of BAID remained. (Table 4). The correlations of mean HR with SBP and DBP lost their significance after adjustment for the level of C-reactive protein (r=0.09; p>0.2). The detailed analysis of the administered BAID therapy has revealed that mean HR was significantly higher in patients receiving leflunomide (n=47) as compared with patients taking other BAID (n=175) or not taking BAID (n=69): 81±0.4, 77±0.4 and 76±0.5, respectively (p=0.037). Higher mean HR was not associated with the presence of atherosclerotic lesions and the value of IMT of carotid arteries, dimensions of cardiac chambers and left ventricle mass index in women with RA. Thus, after adjustment for

лей ЧСС с учетом поправки на эти факторы. При поправке на возраст, АГ, наличие менопаузы, концентрацию ОХС, ТГ, ХС ЛВП у больных РА по сравнению с женщинами контрольной группы сохранились значимые различия по уровню минимальной и средней ЧСС. Таким образом, женщины с РА отличаются более высокими значениями минимальной и средней ЧСС по данным ХМ-ЭКГ с поправкой на все основные ТФР ССЗ.

Данные корреляционного анализа в целом по всем обследованным больным РА (n=291) показали, что степень повышения средней ЧСС имеет обратную связь с возрастом, уровнем ОХС, ХС ЛПНП, САД, ДАД, ИМТ, индексом SCORE и наличием АГ, менопаузы (табл. 4). Выявлена прямая корреляция ЧСС с клиническими проявлениями РА: наличием системных проявлений, выраженностью боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индексом HAQ (Health Assessment Questionnaire), индексом тяжести, лабораторными показателями воспаления: уровнем лейкоцитов, тромбоцитов, С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), проводимой терапией: наличием базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) (p<0,05). При поправке на возраст корреляции средней ЧСС со всеми ТФР ССЗ и SCORE не обнаружено, за исключением взаимосвязи ЧСС и уровня САД и ДАД. При поправке на возраст усилилась связь средней ЧСС с уровнем воспалительных маркеров, индексом HAQ, индексом тяжести. Сохранилась ассоциация средней ЧСС с системными проявлениями, ВАШ боли и использованием БПВП (табл. 4). Корреляции средней ЧСС с САД и ДАД теряли свою значимость при коррекции по уровню СРБ (r=0,09; p>0,2). При детальном анализе проводимой терапии БПВП обнаружено, что средняя ЧСС была достоверно выше у больных, получающих лефлуномид (n=47), чем таковая у больных, получающих другие БПВП (n=175) или не получающих БПВП (n=69): 81±0,4, 77±0,4 и 76±0,5, соответственно (p=0,037). Увеличение средней ЧСС не ассоциировалось с наличием атеросклеротического поражения и величиной ТИМ сонных артерий, размерами полостей сердца и индекса массы миокарда левого желудочка у женщин с РА. Таким образом, после поправки на возраст повышение ЧСС при РА прямо ассоциируется только с увеличением индекса

Table 4. Correlation of mean HR with TRF for CVDs, clinical symptoms of RA, conducted therapy and inflammatory markers in women with RA

Таблица 4. Взаимосвязь средней ЧСС с ТФР ССЗ, клиническими проявлениями РА, проводимой терапией и маркерами воспаления у женщин с РА

Indicators / Показатели	Mean HR, beats per min (r^1) / Средняя ЧСС, уд/мин (r^1)	Mean HR, beats per min (r^2) / Средняя ЧСС, уд/мин (r^2)
Age, years / Возраст, лет	-0.24**	ns / нд
TCh, mmol/l / ОХС, ммоль/л	-0.15**	ns / нд
LDLC, mmol/l / ХС ЛПНП, ммоль/л	-0.17**	ns / нд
SBP, mm Hg / САД, мм рт.ст.	-0.23**	-0.15*
DBP, mm Hg / ДАД, мм рт.ст.	-0.22**	-0.15*
AH, yes/no / Наличие АГ, да/нет	-0.18**	ns / нд
Menopause, yes/no / Наличие менопаузы, да/нет	-0.17**	ns / нд
BMI, kg/m ² / ИМТ, кг/м ²	-0.19**	ns / нд
SCORE, % / SCORE, %	-0.22**	ns / нд
Extra-articular manifestations of RA / Системные проявления	0.15*	0.15*
Pain by VAPS, mm / ВАШ боли, мм	0.19**	0.19**
HAQ index, points / Индекс HAQ, баллы	0.20**	0.30**
Severity index, points / Индекс тяжести, баллы	0.28**	0.35**
Basic anti-inflammatory drugs, yes/no / Наличие БПВП, да/нет	0.16*	0.16*
Leukocytes, 10 ⁹ /l / Лейкоциты, 10 ⁹ /л	0.19**	0.23**
Platelets, 10 ⁹ /l / Тромбоциты, 10 ⁹ /л	0.15*	0.20**
CRP, mg/l / СРБ, мг/л	0.18**	0.22**
ESR, mm/h / СОЭ, мм/ч	0.13*	0.16*

r^1 – correlation coefficients of mean HR with risk factors; r^2 – coefficients of partial correlations of HR with risk factors adjusted for age; * p^1 – significant difference of correlation coefficients from zero (<0.05); ** p – significant difference of partial coefficients from zero ($p<0.005$); ns – no significant difference
 r^1 – коэффициенты корреляции средней ЧСС с факторами риска; r^2 – коэффициенты частных корреляций ЧСС с факторами риска с поправкой на возраст; * p^1 – достоверность различий коэффициентов корреляции от нуля ($<0,05$); ** p – достоверность различий частных коэффициентов корреляции от нуля ($p<0,005$); нд – различия недостоверны

age, accelerated HR in RA is directly associated only with an increased joint functional disability index, HAQ, RA severity index, the level of inflammatory markers and leflunomide intake.

In accordance with mean values of HR RA patients were split into quintiles. Mean values and the incidence of clinical, instrumental and laboratory indices of women from quintile 1 and 5 were compared (Table 5). After adjustment for age, it was established that the patients with mean HR $\geq$ 86 beats per min (corresponds to the lower border of quintile 5) versus RA patients with HR $\leq$ 71 beats per min (corresponds to the upper border of quintile 1) had lower levels of TCh and LDLC in blood serum, higher concentration of inflammatory markers (leukocytes, CRP, ESR), platelets, pain by VAPS, RA activity index (DAS 28), HAQ, severity index, the age of commencement of glucocorticoid (GC) therapy. Correlations of mean HR with the level of TCh and LDLC lost their significance after adjustment for the level of CRP ($r=0.1$; $p>0.1$). Besides, in this group the occurrence of patients with RA duration over 12 months, radiological stage III/IV, extra-articular manifestations of RA was higher. In women with RA with HR $\geq$ 86 beats per min, left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) was recorded more often as well, although no significant differences in the frequency of

функциональной недостаточности суставов HAQ, индекса тяжести РА, уровня воспалительных маркеров и приёмом лефлуномида.

Согласно величинам средней ЧСС пациентки с РА были разбиты на квинтили. Сравнивали средние величины и частоту встречаемости клинико-инструментальных и лабораторных показателей женщин из 1 и 5 квинтилей (табл. 5). При поправке на возраст установлено, что пациентки со значениями средней ЧСС $\geq$ 86 уд/мин (соответствует нижней границе 5 квинтиля) отличались от больных РА с ЧСС $\leq$ 71 уд/мин (соответствует верхней границе 1 квинтиля) более низким содержанием ОХС и ХС ЛПНП в сыворотке крови, более высокой концентрацией воспалительных маркеров (лейкоциты, СРБ, СОЭ), тромбоцитов, боли по ВАШ, индексу активности РА (DAS 28), HAQ, индекса тяжести, возрастом начала терапии глюкокортикоидами (ГК). Корреляции средней ЧСС с уровнем ОХС и ХС ЛПНП теряли свою значимость при коррекции по уровню СРБ ($r=0,1$; $p>0,1$). Кроме того, в данной группе была выше частота встречаемости пациенток с длительностью РА >12 мес, III/IV рентгенологической стадией, системными проявлениями РА. У женщин с РА со значениями ЧСС $\geq$ 86 уд/мин также чаще регистрировалась диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДФ ЛЖ), хотя значимых различий по частоте выявления гипертрофии левого желудочка, размерам полостей серд-

Table 5. Comparison of clinical and laboratory parameters in RA women with mean HR≤71 beats per min (quintile 1) and mean HR≥86 beats per min (quintile 5)

Таблица 5. Сравнение клинко-лабораторных параметров у женщин с РА со средней ЧСС≤71 уд/мин (1 квинтиль) и средней ЧСС≥86 уд/мин (5 квинтиль)

Indicators / Показатели	Mean HR≤71 beats per min (quintile 1) / Средняя ЧСС≤71 уд/мин (1 квинтиль) (n=61)	Mean HR≥86 beats per min (quintile 5) / Средняя ЧСС≥86 уд/мин (5 квинтиль) (n=62)	p
TCh, mmol/l / ОХС, ммоль/л	5.84±0.13	5.11±0.17	0.001
LDLC, mmol/l / ХС ЛНП, ммоль/л	4.06±0.13	3.28±0.18	0.001
Leukocytes, 10 ⁹ /l / Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7.49±0.25	9.75±0.50	<0.001
Platelets, 10 ⁹ /l / Тромбоциты, 10 ⁹ /л	317.81±2.5	437.7±31.3	<0.001
CRP, mg/l / СРБ, мг/л	24.7±3.53	44.4±7.03	0.006
ESR, mm/h / СОЭ, мм/ч	33.9±2.7	43.9±23.5	0.025
RA≤12 months, % / РА≤12 мес, %	15	2	0.036
RA>12 months, % / РА>12 мес, %	85	98	
Extra-articular manifestations of RA, % / Системные проявления, %	26	47	0.025
VAPS / ВАШ боли	47.8±2.6	60.1±2.7	0.002
Radiological stage III/IV, % / Рентген стадия III/IV, %	42	69	0.003
HAQ, points / HAQ, баллы	1.30±0.09	1.65±0.11	0.002
DAS28, points / DAS28, баллы	5.42±0.18	5.94±0.19	0.029
Severity index, points / Индекс тяжести, баллы	4.71±0.29	6.92±0.52	<0.001
Age of GC therapy commencement, years / Возраст начала ГК, лет	42.3±2.03	32.8±2.9	0.008
LVDD, % / ДДФ ЛЖ, %	22	50	0.002

Data are presented as M±m, unless otherwise specified; p – significant difference of partial correlation coefficient of risk factor with quintiles of HR from 0 adjusted for age
Данные представлены как M±m, если не указано иначе; p – достоверность отличия частного коэффициента корреляции фактора риска с квинтилями ЧСС от 0 с поправкой на возраст

left ventricular hypertrophy and dimensions of cardiac chambers were revealed (Table 5). Consequently, the patients with HR≥86 beats per min are characterized by higher activity and severity of RA and more frequent LVDD.

Discussion

The results of our study show that women with RA without clinical signs of CVD as compared with women without rheumatic diseases have higher values of minimum and mean HR according to 24-h ECG after adjustment for all main TRF for CVDs. Convincing data on association between tachycardia and unfavorable course of CVD have been received by now. HR is proved to be an independent predictor of development and complicated course of IHD, CHF and other CVDs [8–15,25,26]. In these studies all-causes mortality risk increased significantly in subjects with resting HR over 84 beats per min. Mortality in patients with HR from 90 to 99 beats per min was three times as high as with HR less than 60 beats per min [9–15]. According to the data of the British Regional Heart Study [13] HR>90 beats per min is an independent predictor of development of sudden cardiac death in middle-aged people without clinical signs of IHD. The results of Russian Register data analysis conducted by Shalnova S.A., et al. have demonstrated that women

ca выявлено не было (табл. 5). Таким образом, пациенты с ЧСС≥86 уд/мин характеризуются более высокой активностью, тяжестью РА и более высоким процентом выявления ДДФ ЛЖ.

Обсуждение

По результатам нашего исследования женщины с РА без клинических признаков ССЗ отличаются от женщин без ревматических заболеваний более высокими значениями минимальной и средней ЧСС по данным ХМ-ЭКГ с учётом поправки на все основные ТФР ССЗ. В настоящее время получены убедительные данные о связи между тахикардией и неблагоприятным течением ССЗ. Доказано, что ЧСС является независимым предиктором развития и осложнённого течения ИБС, ХСН и других ССЗ [8–15,25,26]. В этих исследованиях риск смерти от всех причин резко возрастал у лиц с ЧСС в покое более 84 уд/мин. Летальность у больных с ЧСС от 90 до 99 уд/мин была в три раза выше, чем у лиц с ЧСС менее 60 уд/мин [9–15]. По данным исследования British Regional Heart Study [13] ЧСС>90 уд/мин является независимым предиктором развития внезапной сердечной смерти у лиц среднего возраста без клинических признаков ИБС. Результаты анализа данных российского регистра, проведенного Шальной С.А. и соавт. продемонстрировали, что женщины с ЧСС более 80 уд/мин имели значимо более высокий риск как общей [относительный риск (ОР) 1,30; доверительный интервал (ДИ)

with HR over 80 beats per min had significantly higher risk of both all-cause mortality [Relative Risk (RR) 1.30; Confidence Interval (CI) 1.05-1.61] and cardiovascular mortality (RR 1.63; CI 1.19-2.34) as compared with women whose HR was lower than 60 beats per min after adjustment for TRF for CVD [25]. According to Copie X. et al. [26] data, HR assessed during 24-h ECG in patients with CHF has higher prognostic significance in CVE development than the left ventricular ejection fraction (LVEF). Among the mechanisms explaining the association between high HR and CVD, the main role is played by increased sympathetic activity [27]. Chronic hypersympathicotonia promotes the development and maintenance of AH, myocardial ischemia, heart rhythm disorders, accelerates vascular remodeling and left ventricular hypertrophy, plays the central role in progression of CHF and may result in sudden cardiac death. Besides, tachycardia may directly decrease ventricular fibrillation threshold or be a marker of a low threshold of fibrillation in patients with IHD and other myocardial diseases, that are responsible for increased risk of sudden cardiac death. HR is one of hemodynamic components of mechanical stress on the arterial wall.

In our study, the main factors associated with higher HR in women with RA were the parameters reflecting disease severity (a high level of inflammatory markers, duration and activity of disease, extra-articular manifestations, a high joint functional disability index and severity index) that may confirm the role of RA-related factors in an increased cardiovascular risk. It has been proved earlier that disease severity plays an important role in development of CVE in RA and is characterized by high joint scores, extra-articular manifestations, joint functional disability intensity, the presence of rheumatoid factor/cyclic citrullinated peptide antibodies and increased level of inflammatory markers (ESR, CRP) [28-34]. We have also shown that mean HR is significantly higher at leflunomide intake than at intake of other BAIDs (methotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine). The use of leflunomide in RA is known to be associated with lower probability of CVE (RR=0.59) [35], however the risk is twice as high as at methotrexate therapy [36], conditioned probably by the capacity of the medication to induce AH [36]. Increased sympathetic activation during the use of leflunomide is considered to be one of possible mechanisms of AH development [37].

According to the results of our study, no association between mean HR and main TRF for CVD and carotid arteries atherosclerotic lesion was revealed. Noteworthy the negative correlation between mean HR and the level of SBP and DBP, as well as lower values of TCh and LDLC in RA patients with mean HR

1,05–1,61], так и сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,63; ДИ 1,19–2,34) по сравнению с женщинами, ЧСС которых была менее 60 уд/мин, с поправкой на ТФР ССЗ [25]. По данным Copie X. и соавт. [26] ЧСС, оцениваемая при ХМ-ЭКГ, у больных ХСН имеет более высокое прогностическое значение для возникновения ССО, чем фракция выброса ЛЖ. Среди механизмов, объясняющих взаимосвязь высокой ЧСС и ССЗ, основная роль отводится повышенной симпатической активности [27]. Хроническая гиперсимпатикотония способствует развитию и поддержанию АГ, ишемии миокарда, нарушений ритма сердца, ускоряет процессы сосудистого ремоделирования и гипертрофии левого желудочка, играет центральную роль в прогрессировании ХСН и может привести к внезапной сердечной смерти. Кроме того, тахикардия может прямо понижать порог фибрилляции желудочков или быть маркером низкого порога фибрилляции у больных ИБС и другими поражениями миокарда, с чем и связывают повышенный риск внезапной сердечной смерти. ЧСС является одним из гемодинамических компонентов механического стресса артериальной стенки.

В нашем исследовании основными факторами, ассоциирующимися с увеличением ЧСС у женщин с РА стали параметры, отражающие тяжесть заболевания (высокий уровень воспалительных маркеров, длительность и активность болезни, наличие внесуставных проявлений, высокий индекс функциональной недостаточности суставов и индекс тяжести), что может подтверждать роль РА-связанных факторов в увеличении кардиоваскулярного риска. Ранее было доказано, что важную роль в развитии ССО при РА играет тяжесть заболевания, характеризующаяся высоким суставным счётом, наличием внесуставных проявлений, выраженностью функциональной недостаточности суставов, наличием ревматоидного фактора/антител к циклическому цитруллиновому пептиду и высоким уровнем маркеров воспаления (СОЭ, СРБ) [28–34]. Нами также показано, что средняя ЧСС значимо выше на фоне приема лефлуномида, чем на фоне применения других БПВП (метотрексата, сульфасалазина, гидроксихлорохина). Известно, что использование лефлуномида при РА ассоциируется со снижением вероятности ССО (ОР=0,59) [35], однако риск в 2 раза выше, чем при лечении метотрексатом [36], что может быть обусловлено способностью препарата вызывать АГ [36]. К одному из возможных механизмов развития АГ при использовании лефлуномида относят увеличение симпатической активности [37].

По результатам нашего исследования не выявлено взаимосвязи между средней ЧСС и основными ТФР ССЗ, наличием атеросклеротического поражения сонных артерий. Обращает на себя внимание обратная корреляция средней ЧСС с уровнем САД и ДАД, а также более низкие значения ОХС и ХС ЛПНП у больных РА со средней ЧСС в пределах пятого квинтиля по сравнению с уровнем таковых у женщин с

within the limits of quintile 5 as compared with the level of the same characteristics in women with HR within the limits of quintile 1. The level of CRP almost completely explained the connection between BP, blood lipid profile indicators and HR. These results add to the hypothesis of association between low lipid level and high risk of CVD and mortality in RA. Myasoedova E.E. et al. have demonstrated a paradoxical association of lipid level with CVD risk; lower levels of TCh and LDLC correlate with a higher risk of unfavorable cardiovascular events in RA patients. At that, CVD risk was significantly higher in case of increased inflammatory activity (in particular when ESR >30 mm/h) [38]. It should be noted that the incidence of LVDD was almost 2.5 times greater in women with HR in quintile 5 as compared with this characteristic in quintile 1, what is likely to be related to more serious course of disease in this group of patients or with a direct damaging effect of high HR on the myocardium.

The limitation of our study is its single-step nature that does not allow to reveal cause and effect relationship between increased HR and TRF for CVD, structural and functional changes in the heart and vessels, as well as RA severity. Furthermore, prospective studies should be conducted with assessment of "steady" end-points to specify the role of high HR as a risk factor for development of CVD in women with RA.

Conclusion

Thus, in women with RA higher mean HR according to 24-h ECG is associated with activity and severity of rheumatoid inflammation. In women with RA with mean HR ≥ 86 beats per min, left ventricular diastolic dysfunction is determined more often as compared with patients with mean HR ≤ 71 beats per min. Taking into consideration our data prospective studies should be conducted to determine the role of accelerated HR as a risk factor for development of CVD and the feasibility of preventive measures creation targeted to lower HR to prevent CVE in RA.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

ЧСС в пределах первого квинтиля. Уровень СРБ практически полностью объяснял связь АД, показателей липидного спектра крови и ЧСС. Эти результаты дополняют гипотезу об ассоциации низкого уровня липидов с высоким риском ССЗ и смертности при РА. Мясоедовой Е.Е. и соавт. продемонстрирована парадоксальная ассоциация уровня липидов с риском ССЗ: более низкие уровни ОХС и ХС ЛПНП коррелируют с повышением риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий у больных РА. При этом риск ССЗ существенно повышался с нарастанием воспалительной активности (в частности, при увеличении СОЭ >30 мм/ч) [38]. Важно отметить, что частота ДДФ ЛЖ была почти в 2,5 раза выше у женщин с ЧСС в пятом квинтиле, по сравнению с данным показателем в первом квинтиле, что, возможно, связано с более тяжелым течением болезни в данной группе больных, либо с прямым повреждающим действием высокой ЧСС на миокард.

Ограничением нашего исследования является его одномоментный характер, что не позволяет выявить причинно-следственные связи между увеличением ЧСС и ТФР ССЗ, структурно-функциональными изменениями сердца и сосудов, а также тяжестью РА. Кроме того, необходимо проведение проспективных исследований с оценкой «твердых» конечных точек для уточнения роли повышенной ЧСС как фактора риска развития ССЗ у женщин с РА.

Заключение

Таким образом, у женщин с РА увеличение средней ЧСС по данным суточного мониторинга ЭКГ ассоциируется с активностью и тяжестью ревматоидного воспаления. У женщин с РА со значениями средней ЧСС ≥ 86 уд/мин чаще регистрируется диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ по сравнению с пациентками со значениями средней ЧСС ≤ 71 уд/мин. Полученные нами данные диктуют необходимость проведения проспективных исследований для определения роли повышенной ЧСС как фактора риска развития ССЗ и целесообразности разработки профилактических мероприятий, направленных на снижение ЧСС с целью предотвращения ССО при РА.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

References / Литература

1. Meune C., Touze E., Trinquart L., Allanoire Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology* 2009;48:1309-13.
2. Meune C., Touze E., Trinquart L., Allanoire Y. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103:253-61.
3. Crowson C.S., Gabriel S.E. Towards improving cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: the need for accurate risk assessment. *Ann Rheum Dis* 2011;70(5):719-21.
4. Leuven S.I., Franssen R., Kastelein J.J. et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology* 2008;47:3-7.
5. Koopman F.A., Stoof S.P., Straub R.H. et al. Restoring the balance of the autonomic nervous system as an innovative approach to the treatment of rheumatoid arthritis. *Mol Med* 2011;17(9-10):937-48.
6. Novikova D.S., Popkova T.V., Markelova E.I. et al. Clinical significance of the assessment of cardiac rhythm variability in patients with rheumatoid arthritis. *Klin Med (Mosk)* 2009;87(1):27-32. Russian (Новикова Д.С., Попкова Т.В., Маркелова Е.И. и соавт. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца у больных ревматоидным артритом. *Клиническая медицина* 2009;1:27-32).
7. Anichkov D.A., Platonova A.A. Clinical significance of heart rate variability indexes derived from 5-minute and 24-hour ECG recordings in patients with rheumatoid arthritis. *Rational Pharmacother. Card.* 2009;(1):77-82. Russian (Аничков Д.А., Платонова А.А. Клиническое значение показателей вариабельности сердечного ритма (по данным 5-минутных и 24-часовых записей ЭКГ) у больных ревматоидным артритом. *РФК* 2009;(1):77-82).
8. Cook S., Togni M., Schaub M. et al. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 2006;27:2387-93.
9. Goldberg R.J., Larson M., Levy D. Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1996;156:505-10.
10. Schwartz R.J. The neural control of heart rate and risk stratification after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;1(Suppl H):H33-H43.
11. Dyer A.R., Persky V., Stamler J. et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1980;112:736-49.
12. Kannel W.B., Kannel C., Paffenbarger R.S. et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. *Am Heart J* 1987;113:1489-94.
13. Wannamethee G., Shaper A.G., Macfarlane P.W. et al. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. *Circulation* 1995;91:1749-56.
14. Gillum R., Makus D., Feldman J. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am Heart J* 1991;121:172-7.
15. Aronow W., Ahn C., Mercado A., Epstein S. Association of average heart rate on 24-hour ambulatory electrocardiograms with incidence of new coronary events at 48-month follow-up in 1311 patients (mean age 81 years) with heart disease and sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1996;78:1175-6.
16. Sajadieh A., Nielsen O., Rusmussen V. et al. Increased heart rate and reduced heart rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-age and elderly subjects with no apparent heart diseases. *Eur Heart J* 2004;25:363-70.
17. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. The ARA 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
18. Rheumatoid arthritis. Q: Nasonov E.L., editor. Clinical recommendations. *Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media*; 2010: 25-72. Russian (Ревматоидный артрит. В: Насонов Е.Л., редактор. Клинические рекомендации. *Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа*; 2010: 25-72).
19. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al. Third Joint Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease and Prevention in Clinical Practice. *European guidelines on cardiovascular disease and prevention in clinical practice. Atherosclerosis* 2003;171:145-55.
20. Haward G., Sharrett A.R., Heiss G. et al. Carotid artery intima-media thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 1993;24:1297-1304.
21. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension (4th revision). *Sistemye Gipertenzii* 2010; (3):5-26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; (3): 5-26).
22. National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2010;11(1): 1-45. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность* 2010;11(1): 1-45).
23. Gerasimov A.N. *Meditsinskaya statistika. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo*; 2007. Russian (Герасимов А.Н. *Медицинская статистика. М.: Медицинское информационное агентство*; 2007).
24. Cramer H. *Mathematical Methods of Statistics (PMS-9). Princeton: Princeton University Press*; 1999.
25. Shal'nova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. et al. Pulse rate and cardiovascular mortality of men and women in Russia. Results of epidemiological studies. *Kardiologiya* 2005;45(10):45-50. Russian (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).
26. Copie X., Hnatkova K., Staunton A. et al. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:270-6.
27. Palatini P., Julius S. Heart rate and cardiovascular risk. *J Hypertens* 1997;15:3-17.
28. Goodson N.J., Symmons D.P., Scott D.G., Bunn D., Lunt M., Silman A.J. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year follow up study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2293-9.
29. Poole C.D., Conway P., Currie C.J. An evaluation of the association between C-reactive protein, the change in C-reactive protein over one year, and all-cause mortality in chronic immune-mediated inflammatory disease managed in UK general practice. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:78-82.
30. Jacobsson L.T., Turesson C., Hanson R.L. et al. Joint swelling as a predictor of death from cardiovascular disease in a population study of Pima Indians. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1170-6.
31. Wållberg-Jönsson S., Johansson H., Ohman M.L., Rantapää-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol* 1999; 26:2562-71.
32. Rho Y.H., Chung C.P., Oeser A. et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;15;61:1580-5.
33. Goodson N.J., Wiles N.J., Lunt M., Barrett E.M., Silman A.J., Symmons D.P. Mortality on early inflammatory arthritis: cardiovascular mortality in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:2010-9.
34. López-Longo F.J., Oliver-Miñarro D., de la Torre I. et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:419-24.
35. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A. et al.; QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthr Res Ther* 2008;10(2):R30.
36. Solomon D.H., Avorn J., Katz J.N. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54:3790-8.
37. Rozman B., Paprotnik S., Logar D. et al. Leflunomide and hypertension. *Ann Rheum Dis* 2002;61:567-9.
38. Myasoedova E., Crowson C.S., Kremers H.M. et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):482-7.

Received / Поступила: 03.10.2012

Accepted / Принята в печать: 15.10.2012

ТИТРЫ АНТИТЕЛ К β_1 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРАМ И M_2 -ХОЛИНОРЕЦЕПТОРАМ У БОЛЬНЫХ С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА БЕЗ ПРИЗНАКОВ ОРГАНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ИХ ВОЗМОЖНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

М.М. Рогова*, Н.А. Миронова, Е.С. Родионова, Т.А. Малкина, К.А. Зыков, Ж.Д. Беспалова, Р.Ш. Бибилашвили, Е.Е. Ефремов, С.П. Голицын

Российский кардиологический научно-производственный комплекс.
121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А

Титры антител к β_1 -адренорецепторам и M_2 -холинорецепторам у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца без признаков органического заболевания сердечно-сосудистой системы и их возможное клиническое значение

М.М. Рогова*, Н.А. Миронова, Е.С. Родионова, Т.А. Малкина, К.А. Зыков, Ж.Д. Беспалова, Р.Ш. Бибилашвили, Е.Е. Ефремов, С.П. Голицын
Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А

Цель. Определить наиболее перспективные антигенные детерминанты, моделирующие различные участки β_1 -адренорецепторов и M_2 -холинорецепторов, а также оценить их возможный вклад в развитие и поддержание нарушений ритма сердца, в частности, идиопатической желудочковой экстрасистолии.

Материал и методы. В исследование включено 70 больных с желудочковыми нарушениями ритма без признаков органических заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы (основная группа). Группу контроля составили 20 здоровых добровольцев. Всем пациентам выполнено определение уровней антител к антигенным детерминантам, моделирующим различные участки β_1 -адренорецепторов и M_2 -холинорецепторов. Части пациентов по показаниям проводилась этиотропная терапия кларитромицином и валацикловиром.

Результаты. При обследовании пациентов основной группы в 25% случаев были выявлены антитела к различным пептидным последовательностям β_1 -адренорецепторов и M_2 -холинорецепторов. Выявлена прямая корреляционная связь между частотой эпизодов желудочковой тахикардии и уровнями IgG к MRI-MRIV ($p=0,02$). При оценке эффективности проводимой этиотропной терапии в динамике в группе «нелеченных» больных отмечался рост титра антител к β_1 -адренорецепторам, к пептидной последовательности β_8 ($p=0,02$), а также снижение титра антител к M_2 -холинорецептору — химере MRI-MRIV IgM ($p=0,06$) и ARI-MRIV IgM ($p=0,07$). На фоне терапии валацикловиром зарегистрировано снижение титра IgG к ARI-MRIV ($p=0,02$), что в 4 случаях из 10 сопровождалось уменьшением желудочковой эктопической активности. Терапия кларитромицином на уровень антител достоверного влияния не оказывала.

Заключение. Продemonстрировано вероятное участие антител к β_1 -адренорецепторам и M_2 -холинорецепторам в развитии идиопатических желудочковых аритмий. Отмечено наличие взаимосвязи между частотой эпизодов желудочковых тахикардий и уровнями титров антител к M_2 -холинорецепторам. Выполнена попытка проведения этиотропной терапии в зависимости от возможных механизмов развития аутоиммунного процесса. Из-за малочисленности групп наблюдения необходимы дальнейшие исследования для подтверждения или опровержения полученных результатов на большей выборке больных.

Ключевые слова: идиопатическая желудочковая экстрасистолия, антитела, β_1 -адренорецептор, M_2 -холинорецептор.

РФК 2012;8(5):647–654

Titers of antibodies to β_1 -adrenoceptor and M_2 cholinergic receptors in patients with ventricular arrhythmias without an organic cardiovascular disease and their possible clinical significance

М.М. Рогова*, Н.А. Мironova, Е.С. Rodionova, Т.А. Malkina, К.А. Zыkov, Zh.D. Bespalova, R.Sh. Bibilashvili, E.E. Efremov, S.P. Golitsyn.
Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Aim. To identify the most promising epitopes that simulate various sites β_1 -adrenergic and M_2 -cholinergic receptors, and to evaluate their possible contribution to the development and maintenance of cardiac arrhythmias, particularly idiopathic ventricular arrhythmia.

Material and methods. Patients with ventricular arrhythmias without organic cardiovascular disease (the study group; $n=70$) were included in the study. The control group consisted of 20 healthy volunteers. Evaluation of levels of antibodies to antigenic determinants, modeling various sites β_1 -adrenergic and M_2 -cholinergic performed in all patients. Causal treatment with clarithromycin and valacyclovir performed in part of patients.

Results. Antibodies to different peptide sequences of β_1 -adrenergic and M_2 -cholinergic receptors have been identified in 25% of main group patients. A direct correlation between the frequency of episodes of ventricular tachycardia and IgG levels to MRI-MRIV ($p=0.02$) revealed. Increase in titre of antibodies to β_1 -adrenoceptors, to a peptide sequence β_8 ($p=0.02$), and lower titers of antibodies to the M_2 acetylcholine receptor — chimera MRI-MRIV IgM ($p=0.06$) and ARI-MRIV IgM ($p=0.07$) were observed when assessing the efficacy of the therapy in the causal dynamics in the group of "untreated" patients. IgG titer reduction of ARI-MRIV ($p=0.02$), which is 4 times out of 10 with reduction of ventricular ectopic activity, recorded after valacyclovir therapy. Clarithromycin therapy on the level of antibodies exerted no significant effect.

Conclusion. Possible involvement of antibodies to β_1 -adrenoceptor and M_2 -cholinergic receptors in the development of idiopathic ventricular arrhythmias demonstrated. The relationship between the frequency of episodes of ventricular tachycardia and levels of antibody titers to M_2 -cholinergic receptors found. Attempt of causal treatment, depending on the possible mechanisms of the autoimmune process is executed. Further studies to confirm or refute the results to the larger sample of patients are needed.

Key words: idiopathic ventricular premature beats, antibodies, β_1 -adrenergic receptor, the M_2 acetylcholine receptor.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):647–654

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): amble@inbox.ru

Сведения об авторах:

Рогова Мария Михайловна — аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма и проводимости сердца НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК

Миронова Наталья Александровна — к.м.н., научный сотрудник того же отдела

Родионова Екатерина Сергеевна — аспирант того же отдела
Малкина Татьяна Анатольевна — к.м.н., научный сотрудник того же отдела

Зыков Кирилл Алексеевич — д.м.н., руководитель лаборатории иммунопатологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК

Беспалова Жанна Дмитриевна — к.м.н., руководитель лаборатории синтеза пептидов НИИ экспериментальной кардиологии РКНПК

Бибилашвили Роберт Шалвович — к.ф.-м.н., руководитель лаборатории генной инженерии НИИ экспериментальной кардиологии РКНПК

Ефремов Евгений Евгеньевич — к.б.н., руководитель лаборатории иммунохимии НИИ экспериментальной кардиологии РКНПК

Голицын Сергей Павлович — д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма и проводимости сердца НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК

Аутоиммунные реакции могут лежать в основе различных заболеваний миокарда, таких как дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), миокардиты, ревматизм, «идиопатические» персистирующие перикардиты и атеросклероз [1–9]. Еще несколько лет назад аутоиммунная природа ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе нарушений ритма и проводимости сердца, не рассматривалась как ключевое звено в патогенезе. При многих заболеваниях аутоантитела могут быть обнаружены в сыворотке крови за годы до развития клинических проявлений [10–12]. В ходе немногочисленных работ была выявлена связь между наличием аутоантител к различным структурам миокарда и развитием нарушений ритма и проводимости сердца, в частности, фибрилляции предсердий (ФП), синусовой брадикардии, блокадами проведения импульса, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии, желудочковой тахикардии [13–15].

В последние годы все больше работ посвящено исследованию возможной роли антител к β_1 -адренорецепторам и M_2 -холинорецепторам в патогенезе развития идиопатических нарушений ритма и проводимости сердца. Антитела к M_2 -холинорецепторам обнаруживают у больных с дисфункцией синусового узла (75% случаев) [16], ФП (25% случаев) [17], желудочковой тахикардией (40% случаев) [18], что дает возможность предположить участие аутоиммунных механизмов в патогенезе этих аритмий. Chiale P.A. и соавт. продемонстрировали наличие высоких уровней антител к β_1 - и β_2 -адренорецепторам у больных с первичными желудочковыми нарушениями ритма (до 50%) и проводимости сердца (до 35%) по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [19]. Антитела к обоим типам рецепторов в низких титрах также выявлены в сыворотках крови здоровых лиц [20–24].

В современной литературе описан ряд скрининговых методов выявления антител к β_1 -адренорецепторам и M_2 -холинорецепторам: ELISA, иммуноблоттинг, определение функциональных свойств рецепторов на основании оценки степени продукции цАМФ [25, 26]. Тем не менее, в настоящее время не существует единой методики определения антител к β_1 -адренорецепторам и M_2 -холинорецепторам, что в ряде случаев обусловлено выбором в качестве мишени различных антигенных детерминант.

Целью настоящего исследования являлось определение наиболее перспективных антигенных детерминант, моделирующих различные участки β_1 -адренорецепторов и M_2 -холинорецепторов, а также оценка их возможного вклада в развитие и поддержание нарушений ритма сердца, в частности, идиопатической желудочковой экстрасистолии.

Материал и методы

В исследование включено 70 пациентов (20 мужчин и 50 женщин; группа наблюдения) с желудочковыми нарушениями ритма без признаков органического заболевания сердечно-сосудистой системы, наблюдающихся на базе Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК. В группу контроля вошли 20 здоровых добровольцев, сопоставимых с группой наблюдения. У всех пациентов, включенных в исследование, диагнозы ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, пороков сердца (врожденные и приобретенные), первичные заболевания миокарда (дилатационная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия правого желудочка) исключались на основании отсутствия соответствующих данных в анамнезе и по результатам проведенного обследования. Всем пациентам проводилось клиничко-лабораторное обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза, контроль АД на приеме у врача с анализом дневника ежедневного самоконтроля АД (критериями нормального АД считались значения $AD \leq 140/90$ мм рт.ст.), регистрация 12-канальной ЭКГ и холтеровское мониторирование ЭКГ, нагрузочная проба на велоэргометре по стандартному протоколу Брюса, включающему трехминутные ступени с постепенным увеличением нагрузки, рентгенография органов грудной клетки и эхокардиография. Во всех случаях была исключена патология щитовидной железы, заболевания печени, почек и нарушения липидного обмена.

Исследование было выполнено на фоне отмены антиаритмической терапии (не менее 3 периодов полувыведения лекарственного препарата).

Методика синтеза полипептидных фрагментов β_1 -адренорецептора и M_2 -холинорецептора

На основании данных литературы и компьютерного предсказания потенциальных линейных антигенных детерминант для исследований были выбраны фрагменты 1-й и 2-й внеклеточных петель β_1 -адренорецептора: EYGSFFC(Acm)EL (125–133) **ARI**; ARRCYNPKCC(Acm)DF (206–218) **ARI**; HWWRAESDEARRCYN-DPKCCDFVTNR (197–222) **β8**; и M_2 -холинорецептора: YTVIGYWPLGVVCDL и YTVIGYWPLGVVC(CH₂CONH₂)DL (83–98) **MRI**; RTVEDGECYIQFFSNAAVTFGTAI и RTVEDGEC(CH₂CONH₂)YIQFFSNAAVTFGTAI (169–192) **MRII**; NTFCAPCIPNTV и NTFC(CH₂CONH₂)PC(CH₂CONH₂)IPNTV (410–421) **MRIII**; VEDGECYIQFFS (171–182) **MRIV**. Полипептиды получены в лаборатории синтеза пептидов Института экспериментальной кардиологии РКНПК. Для получения линейных полипептидов применялся твердофазный метод с использованием Fmoc-методологии. Полипептиды синтезированы в ручном варианте по стандартным протоколам твердофазного синтеза и после необходимых постсинтетических про-

цедур очищены до чистоты не менее 95% с использованием обращенно-фазовой высокоэффективной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ). Кроме того, для получения искусственного антигена, наиболее близко повторяющего пространственную структуру 2-й внеклеточной петли β_1 -адренорецептора, в лаборатории генной инженерии Института экспериментальной кардиологии РКНПК, была рассчитана структура полипептида $\beta 25$, представляющая собой бициклический дисульфид. Химерные молекулы, представляющие собой несимметричные дисульфиды, и пептид $\beta 25$ были получены методами классической пептидной химии в растворе и очищены также с помощью ОФ-ВЭЖХ. Структура пептидов подтверждена данными масс-спектрометрии и 1H -ЯМР-спектроскопии; гомогенность пептидов подтверждена данными аналитической ВЭЖХ.

Методика иммуноферментного анализа

Определение аутоантител проводили унифицированным непрямым иммуноферментным методом (ИФА). Синтезированные на первом этапе пептидные последовательности, моделирующие внеклеточную часть β_1 -адренорецептора и M_2 -холинорецептора, были сорбированы на твердую фазу — полистироловый планшет для ИФА. Аутоантитела после взаимодействия с антигеном на твердой фазе определяются с помощью моноклональных антител к иммуноглобулинам класса IgG и IgM человека, ковалентно меченых ферментом — пероксидазой из хрена. Ферментативная активность, определяемая в колориметрической реакции пероксидазы с хромогеном, прямо пропорциональна концентрации определяемых антител. Уровень аутоантител определяли как отношение оптической плотности (ОП) A_{450} иммуноферментной реакции исследуемого образца к ОП стандарта.

При выявлении значимых титров антител к *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* по показаниям проводилась этиотропная терапия антибио-

тиком из группы макролидов — кларитромицином, а при наличии Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus и Herpes simplex 1,2 (по данным полимеразной цепной реакции и/или определении диагностически значимых титров антител к указанным вирусам по сравнению с референсными значениями) — противовирусным препаратом из группы аналогов нуклеозидов — валацикловиром с последующей оценкой динамики титра антител к β_1 -адренорецептору и M_2 -холинорецептору.

Статистический анализ

Анализ включал стандартные методы описательной статистики: вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, а также медианы и 25-й и 75-й перцентиль; определение критериев значимости — χ^2 Вальда, тест Манна-Уитни и F-критерий Фишера; категоризацию данных, построение таблиц сопряженности. Ввод данных, их редактирование и статистический анализ осуществлялись с использованием системы SAS (Statistical Analysis System), версия 6.

Результаты

Средний возраст пациентов группы наблюдения составил $37,2 \pm 13,6$ г. Пациенты данной группы имели желудочковые нарушения ритма сердца в виде желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) не ниже II градации по В. Lown. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ по 12 стандартным отведениям в 90% случаев преимущественным источником желудочковой эктопической активности являлся миокард правого желудочка. Диапазон общего количества ЖЭС за сутки по данным холтеровского мониторирования ЭКГ в группе наблюдения составил от 8000 до 89000, в среднем 16354 ± 15496 . Всем пациентам было выполнено определение антител к β_1 -адренорецепторам и M_2 -холинорецепторам. Результаты были сопоставлены с данными, полученными среди здоровых лиц (рис. 1).

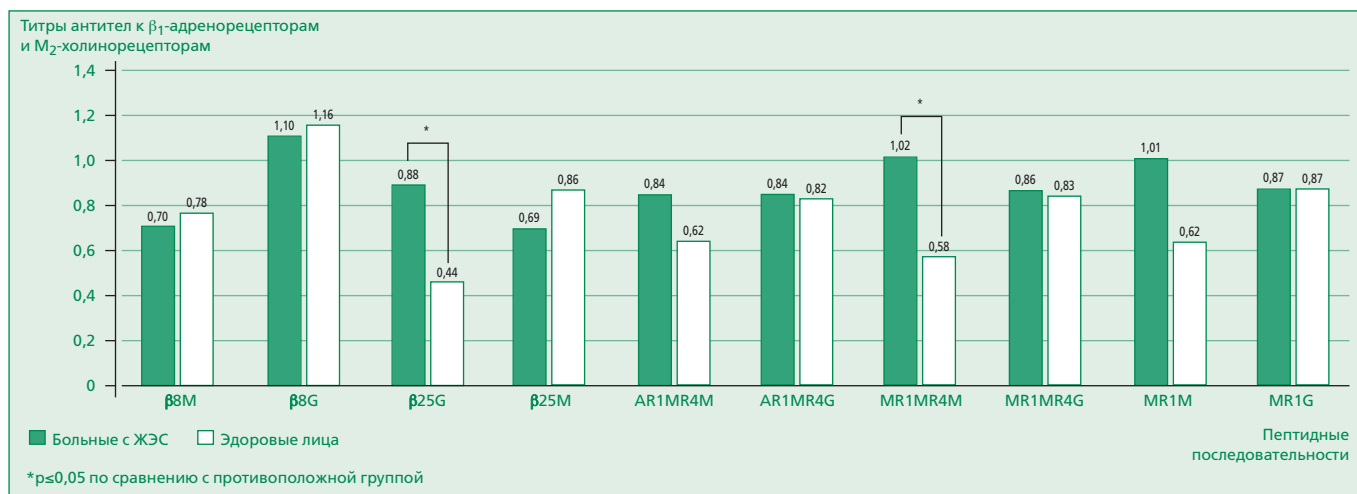


Рисунок 1. Показатели средних титров антител в группе больных с желудочковыми аритмиями и контрольной группе

Таблица 1. Результаты сравнения групп пациентов по уровням антител к β_1 -адренорецепторам и M_2 -холинорецепторам с использованием критерия Манна-Уитни

Антитела класса IgM и IgG к синтезированным полипептидным фрагментам β_1 -адренорецептора и M_2 -холинорецептора	Ранг больные с ЖЭС (n=70)	Ранг контрольная группа (n=20)	U	Z	p	Z	p
β_8 Ig M	3258,00	747,00	594,00	0,19	0,85	0,19	0,85
β_8 Ig G	3381,00	805,00	606,00	-0,23	0,81	-0,23	0,81
β_{25} Ig M	3356,50	829,50	581,50	-0,48	0,63	-0,48	0,63
β_{25} Ig G	3435,00	570,00	417,00	2,04	0,04*	2,04	0,04
ARI-MRIV IgM	3278,00	638,00	502,00	0,80	0,42	0,80	0,42
ARI-MRIV IgG	3449,50	736,50	583,50	0,46	0,64	0,46	0,64
MRI-MRIV IgM	3452,50	552,50	399,50	2,22	0,03*	2,22	0,03
MRI-MRIV IgG	3451,50	734,50	581,50	0,48	0,63	0,48	0,63
MRI IgM	3388,00	617,00	464,00	1,54	0,12	1,54	0,12
MRI IgG	3398,00	788,00	623,00	-0,06	0,95	-0,06	0,95

* $p \leq 0,05$ по сравнению с противоположной группой

В группе наблюдения имело место 2-кратное повышение титра IgG к пептидной последовательности β_{25} ($0,88 \pm 0,41$) по сравнению со здоровыми добровольцами ($0,44 \pm 0,27$; $p=0,04$). Схожие результаты были получены при использовании в качестве антигенной детерминанты химеры MRI-MRIV IgM ($1,02 \pm 1,27$ — пациенты с ЖЭС; $0,58 \pm 0,22$ — контрольная группа; $p=0,03$) (табл. 1).

В ходе исследования за условную границу диагностической значимости был принят титр антител, превышающий или равный 1.

При обследовании пациентов с частой ЖЭС без признаков органической патологии со стороны сердечно-сосудистой системы в 25% были выявлены антитела к различным пептидным последовательностям β_1 -адренорецепторов и M_2 -холинорецепторов (табл. 2).

Принимая во внимание, что у всех больных, включенных в настоящее исследование, единственным клиническим проявлением патологического процесса,

протекающего в сердце, явились желудочковые нарушения ритма, оценивалось влияние антител к β_1 -адренорецепторам и M_2 -холинорецепторам на развитие и поддержание желудочковой аритмии.

В ходе анализа данных было выявлено наличие прямой корреляционной связи между частотой эпизодов желудочковой тахикардии и уровнями IgG к MRI-MRIV ($p=0,02$). В то же время среди пациентов с высокими титрами IgG к MRI-MRIV отмечается тенденция к снижению средних значений частоты сердечных сокращений (ЧСС) за сутки ($p=0,06$) по данным холтеровского мониторирования ЭКГ. Отмечено наличие достоверной обратной связи между уровнем антител к β_1 -адренорецепторам и степенью желудочковой бигеминии (β_8 ; $p=0,08$), а также максимальной частотой сердечных сокращений за сутки (β_{25} ; $p=0,09$). При оценке полученных результатов отмечается тенденция к увеличению длительности QTc на фоне роста титра антител к пептидной последовательности β_{25} ($p=0,07$).

Таблица 2. Частота встречаемости «положительных» результатов среди пациентов с ЖЭС

Антитела класса IgM и IgG к синтезированным полипептидным фрагментам β_1 -адренорецептора и M_2 -холинорецептора	Количество наблюдений	Среднее значение	Медиана	Минимум	Максимум	25-й перцентиль	75-й перцентиль	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка
β_8 Ig M	9	1,46	1,26	1,10	2,57	1,14	1,66	0,48	0,16
β_8 Ig G	10	3,91	2,73	1,05	11,89	1,10	4,71	3,73	1,18
β_{25} Ig M	15	1,47	1,19	1,02	3,31	1,04	1,70	0,61	0,16
β_{25} Ig G	13	1,59	1,31	1,06	3,93	1,11	1,55	0,81	0,22
ARI-MRIV IgM	15	1,85	1,30	1,02	6,50	1,14	1,73	1,54	0,40
ARI-MRIV IgG	12	1,17	1,12	1,01	1,37	1,06	1,31	0,14	0,04
MRI-MRIV IgM	17	2,39	1,23	1,07	8,81	1,12	2,48	2,12	0,51
MRI-MRIV IgG	15	1,18	1,14	1,02	1,47	1,08	1,25	0,14	0,04
MRI IgM	15	2,46	1,36	1,07	8,65	1,12	2,90	2,06	0,53
MRI IgG	16	1,19	1,18	1,00	1,59	1,07	1,23	0,15	0,04

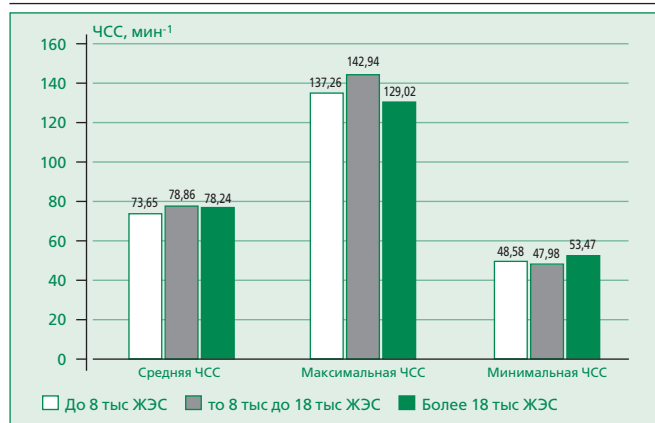


Рисунок 2. Частотные характеристики синусового ритма по группам, в зависимости от общего количества ЖЭС за сутки по данным холтеровского мониторирования ЭКГ

При рассмотрении данных холтеровского мониторирования отмечена неоднородность группы пациентов по уровню желудочковой экстрасистолии за сутки, в связи с чем было выполнено разделение всех пациентов на 3 группы по уровню общей желудочковой эктопической активности согласно терциям. Группу 1 составили пациенты с общим числом ЖЭС <8 тысяч за сутки; во 2-ю группу вошли пациенты с уровнем ЖЭС от 8 до 18 тысяч; в 3-ю группу вошли пациенты с общим количеством ЖЭС ≥18 тысяч за сутки. В дальнейшем было выполнено сравнение сформированных групп.

Учитывая возможное влияние антител к β_1 -адренорецепторам и M_2 -холинорецепторам на частоту сердечных сокращений (ЧСС), проводился анализ частотных показателей синусового ритма. При оценке средних и максимальных частот максимальные значения были зарегистрированы во второй группе пациентов (ЧСС_{ср} 78,86 мин⁻¹, ЧСС_{макс} 142,93 мин⁻¹) (рис. 2). В то же время наибольшие значения минимальной ЧСС за сутки зарегистрированы среди пациентов 3 группы (53,47 мин⁻¹) (рис. 2).

По уровням антител к β_1 -адренорецепторам и M_2 -холинорецепторам достоверных различий между группами не выявлено. Однако среди антител к различным пептидным последовательностям β_1 -адренорецептора у пациентов 2 группы отмечаются максимальные титры антител к β_8 ($p=0,09$), а у пациентов с максимальным количеством ЖЭС (3 группа) являются наибольшие титры антител к пептидной последовательности β_{25} ($p=0,09$).

Согласно дизайну исследования, части пациентов по показаниям проводилась этиотропная терапия кларитромицином при выявлении значимых титров антител к *Chlamydomydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, и валацикловиром при наличии *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus* и *Herpes simplex 1,2* по данным полимеразной цепной реакции и/или определении диагностически

значимых титров антител к указанным вирусам по сравнению с референсными значениями. В соответствии с этими показаниями лечение было назначено 22 больным, в частности, у 12 проведен курс антибактериальной терапии и у 10 — противовирусной. Остальным пациентам терапия не проводилась. При последующем визите в группе «нелеченных» больных отмечался рост титра антител к β_1 -адренорецепторам, к пептидной последовательности β_8 ($p=0,02$) и снижение титра антител к M_2 -холинорецептора — химере MRI-MRIV IgM ($p=0,06$) и ARI-MRIV IgM ($p=0,07$). На фоне терапии валацикловиром зарегистрировано снижение титра IgG к ARI-MRIV ($p=0,02$). Терапия кларитромицином на уровень антител достоверного влияния не оказывала.

В ходе динамического наблюдения в течение 3-х мес у 20 пациентов вне зависимости от проводимого лечения по данным многократного холтеровского мониторирования ЭКГ наблюдалось снижение общего количества желудочковой эктопической активности более чем на 50%. При сопоставлении титров антител к β_1 -адренорецепторам и M_2 -холинорецепторам на 1 и 2 визите были получены следующие результаты. У пациентов с сохраняющейся на последующих визитах частой ЖЭС отмечается достоверный рост титров антител G к β_8 ($p=0,04$) и MRI ($p=0,04$). Среди пациентов с достигнутым снижением количества ЖЭС по данным холтеровского мониторирования ЭКГ отмечается более выраженная динамика титров антител к M_2 -холинорецепторам: снижение титра MRI-MRIV IgM на 0,96 по сравнению с исходной точкой ($p=0,004$), MRI IgM на 1,14 ($p=0,003$), а также титра антител M к ARI-MRIV на 0,7 ($p=0,006$) (табл. 3).

Обсуждение

Обнаружение антимиекардиальных антител и определение аутоантигенов служит косвенным свидетельством аутоиммунного процесса. Аутоантитела к различным структурам миокарда могут взаимодействовать с цитоплазматическими и эндоплазматическими антигенами, такими как рецепторные структуры, сократительные белки и другие клеточные и митохондриальные антигены (антитела к тропонину и тяжелым цепям миозина, антитела к M_2 -холинорецепторам и β_1 -адренорецепторам, антитела к Na/K-АТФазе и др.) [2,3,13].

Механизм аутоиммунного ответа в каждом конкретном случае сложен и полностью не изучен. Различные факторы (генетические, иммунологические, гормональные и факторы внешней среды) оказывают непосредственное влияние на формирование патологических реакций, приводящих к повреждению и разрушению нормальных тканей и к развитию аутоиммунного воспаления. По мнению ряда авторов, аутоиммунный ответ в некоторых случаях следует непосредственно за миокардиальным повреждением, в том числе под воз-

Таблица 3. Динамика титров антител у пациентов между 1 и 2 визитами наблюдения (n=20)

Антитела класса М и G к синтезированным полипептидным фрагментам β_1 -адренорецептора и M_2 -холинорецептора	Отсутствие динамики ЖЭС на фоне лечения		Снижение количества ЖЭС на 50% на фоне лечения	
	Дельта титра	p	Дельта титра	p
β_8 Ig M	-0,02	0,5	-0,03	0,61
β_8 Ig G	0,12	0,04*	0,005	0,8875
β_{25} Ig G	-0,04	0,03*	0,05	0,13
β_{25} Ig M	0,06	0,08	-0,021	0,85
ARI-MRIV IgM	-0,1	0,25	-0,23	0,1
ARI-MRIV IgG	-0,003	0,84	-0,002	0,94
MRI-MRIV IgM	-0,011	0,81	-0,24	0,004*
MRI-MRIV IgG	0,003	0,88	-0,02	0,6
MRI IgM	0,06	0,45	-0,26	0,003*
MRI IgG	-0,04	0,04*	-0,004	0,89

*p<0,05 по сравнению с визитом 1

действие инфекционных, токсических, ишемических или других кардиотоксических факторов. Заражение специфическими вирусами, паразитами или бактериями может стать причиной развития аутоиммунных реакций вследствие перекрестного взаимодействия между аутоантигенами и инородными агентами [1–9]. Сходство между антигенными детерминантами поверхности миоцита и микробными эпитопами может представлять собой ключевой механизм образования эндогенных аутоантител. Подобный механизм описывается в литературе как антигенная мимикрия [27].

Другая гипотеза образования эндогенных аутоантител к рецепторам предполагает, что антигенные детерминанты поверхности или цитозоля миоцита, защищенные от иммунной системы физиологическими барьерами, могут подвергаться иммунной агрессии при нарушении целостности структуры клеток миокарда. Такое повреждение наиболее часто наблюдается при ишемическом (острый инфаркт миокарда) или инфекционном поражении сердца (острый миокардит), при которых происходит апоптоз и/или некроз кардиомиоцитов [28,29]. Последующее высвобождение продуктов распада (собственных антигенов) и презентация их иммунной системе может индуцировать развитие аутоиммунного ответа с вовлечением клеточного (Т-клетки) или гуморального (В-клетки) звена или коактивацией врожденного и приобретенного иммунитета [29, 30].

В настоящей работе, используя синтезированные пептидные последовательности, моделирующие различные участки β_1 -адренорецептора и M_2 -холинорецептора, изучалось влияние аутоантител на нарушения ритма сердца, в частности, идиопатическую желудочковую экстрасистолию. Для создания высокоэффективных синтетических антигенов, наиболее близко повторяющих структуру и антигенные свойства природных антигенов мускаринового и β_1 -адренорецептора, были предприняты попытки получения двух новых конфор-

мационных синтетических антигенов — химерных молекул, в которых пептидные цепочки, соответствующие разным внеклеточным петлям этих белков, соединены дисульфидными связями. Кроме того, для получения искусственного антигена, наиболее близко повторяющего пространственную структуру 2-й внеклеточной петли β_1 -адренорецептора, в лаборатории генной инженерии была рассчитана структура полипептида β_{25} .

В ходе настоящего исследования отмечено, что по мере увеличения общего количества желудочковых экстрасистол наблюдается повышение титров антител к β_1 -адренорецепторам. В то же время на фоне нарастания титров антител к β_1 -адренорецепторам увеличивается продолжительность интервала QTc. Возможным механизмом данного явления является усиление антителами к β_1 -адренорецепторам кальциевого тока через каналы L-типа, пролонгирование фазы плато потенциала действия и активирование натрий/кальциевого обмена. Так, в ряде работ было показано, что развитие электрической нестабильности и пролонгирование фазы поздней реполяризации повышает риск развития желудочковых аритмий [31–34].

Согласно данным литературы, антитела к β_1 -адренорецепторам оказывают положительный хронотропный и инотропный эффект на миокард [35–38].

Механизм влияния антител к β_1 -адренорецепторам на кардиомиоциты до конца не ясен. Антитела к β_1 -адренорецепторам, оказывая стимулирующее действие на β_1 -адренорецептор, приводят к образованию гуанозин-5-трифосфата и аденилатциклазы [32]. Кроме того, антитела к β_1 -адренорецепторам активируют внеклеточно-регулируемые киназы (ERK) 1/2 посредством протеинкиназы A и Src-подобной тирозинкиназы по дозозависимому принципу. Показано, что активация ERK каскада способствует развитию гипертрофии миокарда и развитию сердечной недостаточности [39,40], что, в свою очередь, ассоциируется с высоким

риском развития внезапной сердечной смерти и жизнеугрожающих аритмий [41].

Частота полученных «положительных» результатов по уровню антител к β_1 -адренорецепторам среди пациентов с идиопатическими желудочковыми аритмиями меньше, чем продемонстрировано в работе Chiale P.A. с соавт. [19], что, возможно, обусловлено малым объемом выборки.

При сопоставлении титров антител, полученных в группе наблюдения и среди здоровых лиц, обращает на себя внимание 2-кратное превышение уровней IgG к β_25 и IgM к MRI-MRIV у пациентов с ЖЭС. Данное наблюдение позволяет рассматривать синтезированные пептидные последовательности β_25 и MRI-MRIV, моделирующие различные участки β_1 -адренорецептора и M_2 -холинорецептора как потенциальные антигенные детерминанты для дальнейшей диагностики наличия антител к β_1 -адренорецепторам и M_2 -холинорецепторам, которые могут выступать в качестве одного из возможных патогенетических звеньев развития желудочковых аритмий.

В настоящее время большинство работ, посвященных исследованию антител к M_2 -холинорецепторам, связывают их наличие с преимущественным повреждением миокарда предсердий. Однако в ходе настоящего исследования выявлено наличие прямой корреляционной связи между частотой эпизодов желудочковой тахикардии и уровнями антител к M_2 -холинорецепторам. В тоже время на фоне уменьшения общего количества ЖЭС отмечается достоверное снижение титров антител к различным пептидным последовательностям M_2 -холинорецепторов. Развитие желудочковых аритмий под воздействием антител к M_2 -холинорецепторам, возможно, связано с замедлением реполяризации, удлинением интервала QT и повышением его дисперсии, однако эти данные пока не доказаны, а патогенетические механизмы не известны [42–45].

С другой стороны, антитела к M_2 -холинорецепторам оказывают отрицательный хронотропный эффект на миокард [46–49], что согласуется с полученными результатами: среди пациентов с высокими титрами антител к M_2 -холинорецепторам отмечается тенденция к снижению средних значений частоты сердечных сокращений.

Согласно современным представлениям, в качестве триггера, вызывающего развитие аутоиммунного поражения миокарда, могут выступать кардиотропные инфекционные агенты, в связи с чем в ходе нашей работы оценивалась эффективность этиотропной терапии в лечении идиопатических нарушений ритма сердца. Принимая во внимание тот факт, что в ряде случаев причиной развития миокардиального повреждения могут выступать атипичные возбудители, такие, как *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, среди ряда антибактериальных препаратов нами выбран макролидный антибиотик кларитромицин. Терапия кла-

ритромицином по стандартной схеме не оказывала влияния на уровни антител к β_1 -адренорецепторам и M_2 -холинорецепторам. В то же время назначение в качестве противовирусной терапии валацикловира (против Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus и Herpes simplex 1,2 типа) по стандартной схеме приводило к достоверному снижению титров антител к β_1 -адренорецепторам и M_2 -холинорецепторам, что в 4 случаях из 10 сопровождалось уменьшением желудочковой эктопической активности. Однако из-за малочисленности групп пациентов требуются дальнейшие исследования.

В ходе динамического наблюдения у трети пациентов вне зависимости от проводимой терапии отмечено уменьшение желудочковой эктопической активности до 50%. Среди этих пациентов отмечается более выраженная динамика титров антител к M_2 -холинорецепторам — снижение титра MRI-MRIV IgM, MRI-IgM, ARI-MRIV. При этом у больных с сохраняющейся на последующих визитах частой ЖЭС отмечается достоверный рост титров IgG к β_8 и MRI пептидным последовательностям, что может свидетельствовать о кардиотоксическом воздействии антител к рецепторным структурам на кардиомиоциты.

Заключение

В процессе проведенного исследования продемонстрировано вероятное участие антител к β_1 -адренорецепторам M_2 -холинорецепторам в развитии желудочковых аритмий. Отмечено наличие взаимосвязи между частотой эпизодов желудочковых тахикардий и уровнями титров антител к M_2 -холинорецепторам. Для дальнейшего тестирования на большей выборке пациентов были отобраны потенциальные антигенные детерминанты, моделирующие различные участки β_1 -адренорецептора и M_2 -холинорецептора, а именно, β_25 и MRI-MRIV. Выполнена попытка проведения этиотропной терапии в зависимости от возможных механизмов развития аутоиммунного процесса. В ходе дальнейших исследований необходимо попытаться ответить на вопрос: являются ли выявляемые антитела звеньями единого патогенетического процесса или выступают в качестве его маркеров. Ответ на этот вопрос позволит разработать новые подходы в лечении данной категории больных.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Статья написана в рамках проведения работ по государственному контракту №16.512.11.2176 от 01 марта 2011 г. ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2013 годы».

Литература

- Jahns R., Boivin V., Lohse M.J. Beta 1-adrenergic receptor directed autoimmunity as a cause of dilated cardiomyopathy in rats. *Int J Cardiol* 2006; 112: 7–14.
- Nussinovitch U., Shoenfeld Y. Autoimmunity and heart diseases: pathogenesis and diagnostic criteria. *Arch Immunol Ther Exp* 2009; 57: 95–104.
- Rodionova E.S., Mironova N.A., Aparina O.P. et al. Role of autoimmune reactions in development of cardiac arrhythmia and conduction disturbances. *Ter Archiv* 2012; 4: 74–78. Russian (Родионова Е.С., Миронова Н.А., Апарина О.П. и соавт. Роль аутоиммунных реакций в развитии нарушений ритма и проводимости сердца. *Терапевтический архив* 2012; 4: 74–78).
- Brucato A., Maestroni S., Cumetti D. et al. Recurrent pericarditis: infectious or autoimmune? *Autoimmun Rev* 2008; 8: 44–47.
- Gershwin M.E. The mosaic of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 161–163.
- Stojanovich L., Marisavljevic D. Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 209–213.
- Gleicher N., Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy, an autoimmune manifestation of allograft rejection? *Autoimmun Rev* 2009; 8: 384–387.
- Zifman E., Amital H., Gilburd B., Shoenfeld Y. Antioxidants and smoking in autoimmune disease-opposing sides of the seesaw? *Autoimmun Rev* 2008; 8: 165–169.
- Sitja S., Atzeni F., Sarzi-Puttini P. et al. Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 281–286.
- Gleicher N., Barad D., Weghofer A. Functional autoantibodies, a new paradigm in autoimmunity? *Autoimmun Rev* 2007; 7: 42–45.
- Fritzier M.J. Challenges to the use of autoantibodies as predictors of disease onset, diagnosis and outcomes. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 616–620.
- Briani C., Samaroo D., Alaedini A. Celiac disease: from gluten to autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 644–650.
- Li Y., Heuser J.S., Cunningham L.C. et al. Mimicry and antibody-mediated cell signaling in autoimmune myocarditis. *J Immunol* 2006; 177: 8234–8240.
- Deubner N., Berliner D., Schlipp A. et al. Cardiac beta1-adrenoceptor autoantibodies in human heart disease: rationale and design of the Etiology, Titre-Course, and Survival (ETICS) Study. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 753–762.
- Kaya Z., Katus H.A., Rose N.R. Cardiac troponins and autoimmunity: their role in the pathogenesis of myocarditis and of heart failure. *Clin Immunol* 2010; 134(1):80–8.
- Chiale P.A., Ferrari I., Mahler E. et al. Differential profile and biochemical effects of antiautonomic membrane receptor antibodies in ventricular arrhythmias and sinus node dysfunction. *Circulation* 2001; 103(13): 1765–1771.
- Baba A., Yoshikawa T., Fukuda Y. et al. Autoantibodies against M2-muscarinic acetylcholine receptors: new upstream targets in atrial fibrillation in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2004; 25(13): 1108–15.
- Villecco A.S., de Liberali E., Bianchi F.B., Pisi E. Antibodies to cardiac conducting tissue and abnormalities of cardiac conduction in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1983; 53(3): 536–40.
- Chiale P.A., Rosenbaum M.B., Elizari M.V. et al. High prevalence of antibodies against beta 1- and beta 2-adrenoceptors in patients with primary electrical cardiac abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(4): 864–9.
- Nussinovitch U., Shoenfeld Y. Anti-troponin autoantibodies and the cardiovascular system. *Heart* 2010; 96: 1518–1524.
- Chiale P.A., Garro H.A., Schmidberg J. et al. Inappropriate sinus tachycardia may be related to an immunologic disorder involving cardiac beta adrenergic receptors. *Heart Rhythm* 2006; 3: 1182–1186.
- Magnusson Y., Marullo S., Hoyer S. et al. Mapping of a functional autoimmune epitope on the beta 1-adrenergic receptor in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1990; 86: 1658–1663.
- Liu H.R., Zhao R.R., Zhi J.M. et al. Screening of serum autoantibodies to cardiac beta1-adrenoceptors and M2-muscarinic acetylcholine receptors in 408 healthy subjects of varying ages. *Autoimmunity* 1999; 29: 43–51.
- Jahns R., Boivin V., Siegmund C. et al. Activating beta-1-adrenoceptor antibodies are not associated with cardiomyopathies secondary to valvular or hypertensive heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1545–1551.
- Nikolaev V.O., Boivin V., Stork S. et al. A novel fluorescence method for the rapid detection of functional beta1-adrenergic receptor autoantibodies in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 423–431.
- Chiale P.A., Ferrari I., Mahler E. et al. Differential profile and biochemical effects of antiautonomic membrane receptor antibodies in ventricular arrhythmias and sinus node dysfunction. *Circulation* 2001; 103: 1765–1771.
- Hoebke J. Structural basis of autoimmunity against G protein-coupled membrane receptors. *Int J Cardiol* 1996; 54: 103–111.
- Caforio A.L., Mahon N.J., Tona F., McKenna W.J. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 411–417.
- Rose N.R. Infection, mimics, and autoimmune disease. *J Clin Invest* 2001; 107: 943–944.
- Eriksson U., Ricci R., Hunziker L. et al. Dendritic cell-induced autoimmune heart failure requires co-operation between adaptive and innate immunity. *Nat Med* 2003; 9: 1484–1490.
- Yoshikawa T., Baba A., Nagatomo Y. Autoimmune mechanisms underlying dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2009; 73: 602–607.
- Nagatomo Y., Yoshikawa T., Kohno T. et al. A pilot study on the role of autoantibody targeting the beta1-adrenergic receptor in the response to beta-blocker therapy for congestive heart failure. *J Card Fail* 2009; 15: 224–232.
- Stork S., Boivin V., Horf R. et al. Stimulating autoantibodies directed against the cardiac beta1-adrenergic receptor predict increased mortality in idiopathic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2006; 152: 697–704.
- Christ T., Wettwer E., Dobrev D. et al. Autoantibodies against the beta1 adrenoceptor from patients with dilated cardiomyopathy prolong action potential duration and enhance contractility in isolated cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 1515–1525.
- Sterin-Borda L., Cossio P.M., Gimeno M.F. et al. Effect of chagasic sera on the rat isolated atrial preparation: immunological, morphological and function aspects. *Cardiovasc Res* 1976; 10: 613–622.
- Caforio A.L., Tona F., Bottaro S. et al. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity* 2008; 41: 35–45.
- Mobini R., Staudt A., Felix S.B. et al. Hemodynamic improvement and removal of autoantibodies against beta1-adrenergic receptor by immunoadsorption therapy in dilated cardiomyopathy. *J Autoimmun* 2003; 20: 345–350.
- Muller J., Wallukat G., Dandel M. et al. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101: 385–391.
- Tutor A.S., Penela P., Mayor F. Jr. Anti-beta1-adrenergic receptor autoantibodies are potent stimulators of the ERK1/2 pathway in cardiac cells. *Cardiovasc Res* 2000; 76: 51–60.
- Hebert T.E. Anti-beta1AR antibodies in dilated cardiomyopathy: are these a new class of receptor agonists? *Cardiovasc Res* 2007; 76: 5–7.
- Nussinovitch U., Katz U., Nussinovitch M. et al. Echocardiographic abnormalities in familial dysautonomia. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 1068–1074.
- Lazzerini P.E., Capecchi P.L., Guideri F. et al. Autoantibody mediated cardiac arrhythmias: mechanisms and clinical implications. *Basic Res Cardiol* 2008; 103: 1–11.
- Medei E., Pedrosa R.C., Benchimol Barbosa P.R. et al. Human antibodies with muscarinic activity modulate ventricular repolarization: basis for electrical disturbance. *Int J Cardiol* 2007; 115: 373–380.
- Nussinovitch N., Livneh A., Katz K. et al. QT dispersion in uncomplicated familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 1353–1356.
- Nussinovitch U., Katz U., Nussinovitch M., Nussinovitch N. Late ventricular potentials and QT dispersion in familial dysautonomia. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 747–751.
- Wallukat G., Nissen E., Morwinski R., Muller J. Autoantibodies against the beta- and muscarinic receptors in cardiomyopathy. *Herz* 2000; 25: 261–266.
- Wallukat G., Fu H.M., Matsui S. et al. Autoantibodies against M2 muscarinic receptors in patients with cardiomyopathy display non-desensitized agonist-like effects. *Life Sci* 1999; 64: 465–469.
- Wang W.Z., Zhao R.R., Wu B.W. et al. Effects of anti-peptide antibodies against human M2 muscarinic receptors on cardiac function in rats in vivo. *Blood Press Suppl* 1996; 3: 25–27.
- Goin J.C., Leiros C.P., Borda E., Sterin-Borda L. Interaction of human chagasic IgG with the second extracellular loop of the human heart muscarinic acetylcholine receptor: functional and pathological implications. *FASEB J* 1997; 11: 77–83.

Поступила: 21.09.2012

Принята в печать: 25.09.2012

ВОЗМОЖНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИЕМА ПРОПАФЕНОНА

Р.Д. Курбанов, Н.У. Закиров, Ш.К. Азизов*, Х.М. Раубжанов

Республиканский специализированный центр кардиологии.

Узбекистан 100052, Ташкент, Мирзо-Улугбекский р-н, ул. Осие, 4

Возможные предикторы рецидивирования фибрилляции предсердий на фоне длительного профилактического приема пропафенона

Р.Д. Курбанов, Н.У. Закиров, Ш.К. Азизов*, Х.М. Раубжанов

Республиканский специализированный центр кардиологии. Узбекистан 100052, Ташкент, Мирзо-Улугбекский р-н, ул. Осие, 4

Цель. Определить возможные предикторы рецидивирования фибрилляции предсердий (ФП) на фоне профилактического приема пропафенона в течение 6 мес.

Материал и методы. В исследование включено 63 больных (возраст $52,2 \pm 12,6$ лет; 25,4% женщин) с частыми рецидивами ФП, у которых синусовый ритм был восстановлен пропафеноном. У 84,1% больных имелась пароксизмальная, а у 15,9% — персистирующая форма ФП. Исходно выполняли ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию, рентгенографию грудной клетки с вычислением кардио-торакального индекса (КТИ). Всем больным после восстановления синусового ритма назначали пропафенон в дозе 450–600 мг/сут в течение 6 мес. ЭКГ и суточное мониторирование ЭКГ выполняли через 1, 3 и 6 мес приема пропафенона. Пациенты со снижением частоты рецидивов ФП на 70–100% за 6 мес были включены в 1 группу, а при снижении частоты <70% — 2 группу.

Результаты. Через 1, 3 и 6 мес наблюдения в 1 группу были включены 92%, 88,5% и 78% больных, соответственно. Рецидивы ФП развивались в 4,5, 3,8 и 1,7 раза чаще у женщин, чем у мужчин через 1, 3 и 6 мес, соответственно ($p > 0,05$). Средний возраст больных 2 группы был значимо старше чем в 1 группе ($p < 0,05$). КТИ, размеры и объем левого предсердия, толщина межжелудочковой перегородки (тМЖП) были значимо больше во 2 группе. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) через 6 мес была больше во 2 группе на 13,9% ($p < 0,05$) по сравнению с 1 группой.

Заключение. Неудовлетворительный профилактический эффект пропафенона наблюдался у 8%, 11,5% и 22% больных через 1, 3 и 6 мес, соответственно. Профилактическая эффективность пропафенона оказалась несколько выше у мужчин и больных молодого возраста. Больные с неудовлетворительным профилактическим эффектом пропафенона имели значимо большие исходные значения КТИ, размера и объема левого предсердия, а также тМЖП, ММЛЖ на более поздних этапах наблюдения.

Ключевые слова: рецидивизирующие формы фибрилляции предсердий, пропафенон, предикторы.

РФК 2012;8(5):655–659

Possible predictors of atrial fibrillation recurrence in long-term prophylactic propafenone therapy

R.D. Kurbanov, N.U. Zakirov, Sh.K. Azizov*, Kh.M. Raubzhanov

Republican Specialized Center for Cardiology. Osie ul. 4, Mirzo Ulugbek district, Tashkent, 100052 Uzbekistan

Aim. To identify possible predictors of atrial fibrillation (AF) recurrence in 6-month prophylactic propafenone therapy.

Material and methods. Patients ($n=63$; aged 52.2 ± 12.6 years; 25.4% women) with frequent AF recurrences who restored sinus rhythm with propafenone, were included into the study. Paroxysmal AF was observed in 84.1% of patients, and persistent AF — in 15.9% of patients. ECG, transthoracic echocardiography, chest radiography with the calculation of cardio-thoracic index (CTI) was performed at baseline. All patients received propafenone therapy (450–600 mg/day) during 6 months after sinus rhythm conversion. ECG and 24-hours ECG monitoring were performed in 1, 3 and 6 months of the therapy. Patients with 70–100% reduction in AF recurrence rate were included into the 1-st group, and patients with <70% reduction — into the 2-nd group.

Results. 92%, 88.5% and 78% of patients were included into the group 1 after 1, 3 and 6 months of follow up, respectively. AF recurrences were observed 4.5, 3.8, and 1.7 times more often in women than these in men after 1, 3 and 6 months, respectively, ($p > 0.05$). Mean age of patients in the group 2 was significantly older than this in patients of the group 1 ($p < 0.05$). CTI, left atrium size and volume, interventricular septum thickness (IVST) were significantly larger in group 2. Myocardium mass of the left ventricle (MMLV) after 6 months of therapy was larger by 13.9% in patients of the group 2 vs this in patients of the group 1 ($p < 0.05$).

Conclusion. Insufficient preventive effect of propafenone was observed in 8%, 11.5% and 22% of patients in 1, 3 and 6 months of the follow-up, respectively. Propafenone prophylactic efficacy was slightly higher in men and younger patients. Patients with poor preventive effect of propafenone had a significantly larger baseline CTI, size and volume of the left atrium, IVST, and MMLV.

Key words: recurrent atrial fibrillation, propafenone, predictors.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):655–659

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sher-d@rambler.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее часто встречающихся видов нарушений сердечного ритма, с которым приходится сталкиваться врачу в своей повседневной практике. Распространенность ФП по данным многоцентровых исследований AFNET/EHRA (2007) составляет 2% в общей популяции, при этом среди больных старше 60 лет ФП выявляется у 5%, а после 75 лет — у 10% лиц [1,2]. Установлено, что рецидивы ФП в значительном количестве случаев являются симптомными и служат причиной госпитализации [3–6].

Согласно современным представлениям ФП развивается поэтапно: сначала впервые возникший пароксизм, затем повторные, с последующей трансформацией в персистирующие формы, которые также склонны к рецидивированию, а при неэффективности лечебно-профилактических мероприятий в последующем ФП часто трансформируется в постоянную форму [3,7,8]. Наличие частых рецидивов приводит к увеличению риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО), прогрессированию сердечной недостаточности, что проявляется уменьшением толерантности к физической нагрузке и снижением качества жизни больных [9,10]. В связи с этим большинство авторов считают, что у больных с симптомными, рецидивирующими формами ФП при отсутствии абсолютных противопоказаний необходимо стремиться к восстановлению и удержанию синусового ритма с целью предупреждения ремоделирования миокарда и застойной сердечной недостаточности, а также к профилактике ТЭО. Конечной

Сведения об авторах:

Курбанов Равшанбек Давлетович — д.м.н., профессор, директор РСЦК

Закиров Нодир Узуевич — д.м.н., гл.н.с. и руководитель лаборатории аритмий сердца РСЦК

Азизов Шерзод Камолитдинович — м.н.с. той же лаборатории

Раубжанов Хусанбой Маматолибович — стажер-исследователь-соискатель той же лаборатории

целью лечения лиц с рецидивирующей ФП является предупреждение и отдаление возникновения постоянной формы ФП [11].

После успешного восстановления синусового ритма при отсутствии профилактической антиаритмической терапии в течение года ФП рецидивирует у 44–85% лиц [11]. За последние десятилетия проведены ряд исследований, доказавших высокую эффективность антиаритмического препарата I C класса пропafenона в купировании и профилактике рецидивов ФП у больных без выраженной сердечно-сосудистой патологии [3, 12–14]. В то же время по результатам некоторых исследований неудовлетворительный профилактический эффект пропafenона при ФП за период его приема больными от 8 до 30 мес составил 38–80% [15]. Возможно, это обстоятельство свидетельствует о необходимости дифференцированного назначения пропafenона и целесообразности выявления предикторов неудовлетворительного профилактического эффекта препарата при длительном его применении.

В связи с этим целью нашего исследования явилось определение возможных предикторов рецидивирования ФП на фоне профилактического приема пропafenона в течение 6 мес.

Материал и методы исследования

В исследование включено 63 больных с симптомами гемодинамически стабильными частыми рецидивами ФП, у которых на фоне нагрузочных или курсовых доз пропafenона был восстановлен синусовый ритм.

Критерии включения: возраст от 18 до 75 лет; наличие в анамнезе симптомных гемодинамически стабильных, частых пароксизмальных и/или персистирующих форм ФП с продолжительностью последнего документированного эпизода ФП не менее 4 часов; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$); толщина стенок ЛЖ менее 14 мм (по данным трансторакальной эхокардиографии); наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: нестабильная стенокардия; стабильная стенокардия III–IV ФК; хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК (NYHA; операции на сердце в анамнезе; клапанные дефекты, требующие хирургической коррекции; искусственный водитель ритма; интервал QT > 480 мс; документированные признаки синдрома слабости синусового узла; предшествовавшие эпизоды стойкой желудочковой аритмии, остановки сердца, артериальная гипотония (систолическое АД < 95 мм рт.ст.), брадикардия (ЧСС < 65 уд/мин); размеры левого предсердия (ЛП) > 45 мм; активность сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ) более 3 норм; сывороточный креатинин > 2 мг/дл; тяжелая легочная недостаточность; атриовентрикулярная блокада II–III ст.;

тромб ЛП; гормональная дисфункция щитовидной железы; сахарный диабет в стадии декомпенсации; беременность или грудное вскармливание; предшествующая неэффективность или непереносимость пропafenона.

Исходное обследование включало: общеклинические исследования, электрокардиографию (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), рентгенографию органов грудной клетки с вычислением кардио-торакального индекса (КТИ).

ЭхоКГ проводили на фоне синусового ритма в М и В режимах на аппарате En Visor C (PHILIPS, Голландия) по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества. При этом определялись переднезадний размер ЛП, конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолические размеры (КДР) ЛЖ, В ЛЖ. Конечно-диастолические (КДО) и конечно-систолические (КСО) объемы ЛЖ вычислялись по формуле «площадь–длина». Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определяли по формуле R. Devereux и согласно конвенции Penn.

Всем больным после восстановления синусового ритма на фоне базисной терапии основного заболевания с профилактической целью назначался пропafenон (Пропанорм, PRO. MED. CS Praha a.s., Республика Чехия) в дозе 450 мг/сут (при массе тела пациента ≤ 70 кг) и 600 мг/сут (при массе тела пациента > 70 кг) в течение 6 мес. Эффективность противорецидивной терапии оценивалась по субъективным ощущениям и данным ЭКГ и суточному мониторингованию ЭКГ через 1, 3 и 6 мес приема пропafenона.

Согласно протоколу исследования при появлении характерных симптомов ФП на фоне продолжительного приема пропafenона больные вызывали «скорую помощь» или обращались к врачу и документировали пароксизм ФП на ЭКГ. При продолжительности ФП более 10 мин больные купировали пароксизм дополнительным приемом пропafenона в дозе 300–600 мг per os.

При полном (100%) предупреждении рецидивов ФП за наблюдаемый период профилактический эффект пропafenона расценивался как абсолютно положительный, при уменьшении частоты рецидивов на 70% и более — как относительно положительный эффект препарата. Эти больные образовали группу 1. В случаях снижения частоты рецидивов менее 70% противорецидивная эффективность препарата расценивалась как неудовлетворительная, и эти пациенты составили группу 2.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Цифровые результаты описывали с помощью $M \pm SD$ (среднее арифметическое и стандартное отклонение).

Различия считали достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов составил $52,16 \pm 12,64$ лет. В зависимости от продолжительности последнего эпизода ФП у 53 (84,1%) лиц диагностирована пароксизмальная и у 10 (15,9%) больных – персистирующая форма ФП [1].

Причиной ФП явились: ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 8 (12,7%) больных, артериальная гипертензия (АГ) – у 10 (15,9%), ИБС + АГ – у 25 (39,7%), постмиокардитический кардиосклероз – у 12 (19%), идиопатическая форма ФП – у 8 (12,7%) больных. Продолжительность последнего приступа у больных с пароксизмальной формой ФП ($n=53$) составила $1,15 \pm 1,31$ дня, при средней частоте пароксизмов $4,3 \pm 2,5$ раз в 3 мес. У лиц с персистирующей формой ($n=10$) последний приступ продолжался в среднем $38,8 \pm 36,8$ дня ($p < 0,05$). Установленный анамнез ФП при пароксизмальной форме составил $3,1 \pm 3,6$ лет, а при персистирующей форме – $2,2 \pm 2,1$ года ($p > 0,05$).

По другим анализируемым клинико-анамнестическим исходным данным: САД, ДАД, ЧСС, пульс, дефицит пульса, а также по тяжести ХСН (ФК по NYHA) не были

выявлены существенные межгрупповые различия ($p > 0,05$) (табл. 1).

По различным причинам информация о противорецидивной эффективности препарата через 1, 3, и 6 мес наблюдения имелась, соответственно, по 63, 61 и 59 пациентам.

В зависимости от результатов оценки противорецидивной эффективности к 1, 3 и 6 мес наблюдения в 1 группу вошли 92%, 88,5%, 78% больных, соответственно, тогда как количество больных во 2 группе в эти сроки составило 8%, 11,5% и 22%, соответственно.

Целесообразность объединения рецидивирования пароксизмальной и персистирующей форм ФП в одну группу объясняется тем, что принципы противорецидивной антиаритмической терапии после восстановления синусового ритма одинаковы при этих формах ФП [1,3], а также тем, что наблюдается относительно небольшое число рецидивов в целом и внутри отдельных клинических форм в обеих группах на каждом этапе и за весь период наблюдения.

Установлено, что неудовлетворительный эффект пропafenона чаще наблюдался у женщин, составляя 18,8%, 25% и 31,2% через 1, 3 и 6 мес наблюдения, соответственно, что в 4,5, 3,8 и 1,7 раз выше аналогичных показателей у мужчин ($p > 0,05$).

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика больных

Показатель	Всего (n=63)	Пароксизмальная ФП (n=53)	Персистирующая ФП (n=10)
Мужчины, n (%)	47 (74,6)	39 (73,6)	8 (80,0)
Женщины, n (%)	16 (25,4)	14 (26,4)	2 (20,0)
Давность анамнеза ФП, лет	$2,71 \pm 2,88$	$3,13 \pm 3,62$	$2,27 \pm 2,15$
САД, мм рт.ст.	$130,8 \pm 21,5$	$130,8 \pm 22,3$	$131,0 \pm 18,5$
ДАД, мм рт.ст.	$82,8 \pm 12,47$	$83,2 \pm 13,27$	$80,5 \pm 6,85$
ЧСЖ, уд/мин	$111,0 \pm 19,3$	$111,3 \pm 20,2$	$109,5 \pm 14,0$
Пульс, уд/мин	$92,7 \pm 15,44$	$92,3 \pm 15,88$	$94,9 \pm 13,4$
Дефицит пульса, уд/мин	$18,3 \pm 10,47$	$19,0 \pm 11,0$	$14,6 \pm 6,31$
Продолжительность эпизода ФП, дни	$7,13 \pm 9,77$	$1,15 \pm 1,31$	$38,80 \pm 36,8^{***}$
КТИ, %	$56,36 \pm 8,01$	$56,4 \pm 7,92$	$56,1 \pm 8,99$
Основные заболевания, n (%)			
АГ	10 (15,9)	10 (18,8)	0
ИБС	8 (12,7)	6 (11,3)	2 (20)
ИБС+АГ	25 (39,7)	21 (39,7)	4 (40)
Некоронарогенные заболевания миокарда	12 (19)	9 (17)	3 (30)
Идиопатическая форма ФП (Lone)	8 (12,7)	7 (13,2)	1 (10)
ХСН (класс по NYHA), n (%)			
0	39 (61,9)	33 (62,2)	6 (60)
I	11 (17,5)	10 (18,9)	1 (10)
II	13 (20,6)	10 (18,9)	3 (30)
*** $p < 0,001$ по сравнению с группой пароксизмальной ФП. САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ЧСЖ – частота сокращений желудочков; КТИ – кардиоторакальный индекс			

Средний возраст лиц с отрицательным профилактическим эффектом пропafenона на 1, 2 и 3 этапах наблюдения оказался значимо выше, чем в группе сравнения: 62,8 против 51,3 года ($p<0,05$), 61,23 против 51,78 года ($p<0,05$) и 59,85 против 51,83 года ($p<0,03$), соответственно. К концу 1 и 3 мес наблюдения исходный показатель КТИ в сравниваемых группах был выше на 18,3% ($p<0,02$) и на 12% ($p<0,01$) по результатам 1 и 3 мес исследования, однако по результатам 6 мес наблюдения этот показатель не имел прогностического значения в рецидивировании ФП ($p>0,05$).

Анализ возможных предикторов рецидивирования фибрилляции предсердий на фоне профилактического приема пропafenона в течение 6 мес представлен в табл. 2.

Как видно из таблицы 2, исходные передне-задний размер ЛП, его объем, а также тМЖП были значимо выше во 2 группе по результатам всех этапов исследования. Большие значения тМЖП во 2 группе больных сопровождались значимым увеличением ММЛЖ по сравнению с 1 группой только на 3 этапе исследования.

По другим анализируемым исходным ЭхоКГ данным значимых межгрупповых различий по результатам всех этапов наблюдения выявлено не было.

Обсуждение

Согласно данным литературы неудовлетворительный противорецидивный эффект пропafenона за период от 8 до 30 мес наблюдается в 20–62% случаев [15]. Такой разброс неудовлетворительного профилактического эффекта пропafenона, по-видимому, объясняется различиями не только в критериях отбора больных, но и в продолжительности наблюдения и количеством больных, включенных в исследования.

В нашем исследовании через 1, 3, и 6 мес профилактического приема пропafenона на фоне адекватной базисной терапии основного заболевания полное предупреждение рецидивов пропafenоном отмечено у 84,1%, 70,5%, и 49,2% больных, соответственно. Полученные нами данные по противорецидивному эффекту пропafenона (Пропанорм) в целом выше, чем данные российского многоцентрового исследования «Прометей», в котором противорецидивная эффективность пропafenона составляла 74%, 60% и 45% через 1, 3 и 9 мес наблюдения, соответственно. При этом российские авторы расценили противорецидивный эффект в первые 3 мес как хороший, а через 9 мес – как удовлетворительный. Более высокая противорецидивная эффективность пропafenона по нашим дан-

Таблица 2. Сравнительный анализ исходных клиничко-анамнестических и ЭхоКГ показателей больных в группах с положительным и отрицательным противорецидивным эффектом пропafenона

Показатель	1 мес (n=63)		3 мес (n=61)		6 мес (n=59)	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
Количество пациентов, n (%)	58 (92)	5 (8)	54 (88,5)	7 (11,5)	46 (78)	13 (22)
Мужчины, n (%)	45 (77,6)	2 (40)	42 (77,8)	3 (42,8)	35 (76)	8 (61,5)
Женщины, n (%)	13 (22,4)	3 (60)	12 (22,2)	4 (57,1)	11 (24)	5 (38,5)
Возраст, лет	51,3±12,6	62,8±6,89*	51,78±12,06	61,23±8,2*	51,83±11,76	59,85±11,51*
Продолжительность последнего эпизода ФП, дни	6,1±17,4	19,1±39,7	6,5±17,9	14,1±33,5	5,9±18,7	12,9±25,5
КТИ, %	51,7±7,8	63,2±7,8*	55,5±7,8	63,0±7**	56,2±7,8	57,5±8,8
ЛП, мм	33,7±5,1	39,4±2,8**	33,6±5,2	39,4±2,6***	33,4±5,1	37,9±4,4***
Объем ЛП, мл	46,2±17,1	76,3±2,4***	45,2±17,2	69,7±13,4***	43,7±16,6	66,7±14,1***
тМЖП, мм	10,6±2,2	12,3±1,5	10,5±2,2	12,3±1,3*	10,4±2,2	11,8±2,1*
тЗСЛЖ, мм	10,5±1,6	11,0±1,8	10,5±1,5	11,2±1,7	10,5±1,4	11,2±2,0
КСР, мм	32,7±4,3	32,0±5,1	32,7±4,4	32,3±4,6	32,7±4,3	32,3±4,8
КДР, мм	51,4±4,7	50,7±7,8	51,3±4,8	51,4±7,2	51,3±4,6	51,3±6,4
КДО, мл	125,3±31,1	125,1±45,2	126,9±26,9	128,9±41,4	124,4±31,9	128,6±39,7
КСО, мл	43,7±14,36	42,2±15,5	44,3±13,5	43,1±14,0	43,5±16,7	42,6±15,7
ММЛЖ, г	206,9±48,8	236,3±87,8	205,5±48,4	243,9±80,7	203,6±46,0	236,4±70,1*
ФВ ЛЖ, %	65,2±7,9	64,4±15,2	65,2±8,1	65,0±13,7	65,0±8,3	65,5±10,4

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ по сравнению с 1 группой. КТИ – кардиоторакальный индекс; ЛП – левое предсердие; тМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; тЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; КСР – конечный систолический размер; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КДО – конечный диастолический объем; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ным объясняется как строгим отбором больных, так и соблюдением ими врачебных рекомендаций и адекватным лечением основной патологии.

Несмотря на высокий противорецидивный эффект пропafenона в целом, нами установлено, что по мере увеличения продолжительности наблюдения уменьшается доля больных с полным (абсолютным) противорецидивным эффектом с 84,1 % до 49,2 % на фоне увеличения доли больных с относительным противорецидивным эффектом с 8 % до 28,8 %, что в целом согласуется с данными других авторов, изучавших противорецидивный эффект пропafenона [16, 17].

В научной литературе описываются несколько факторов (предикторы) риска рецидивирования ФП: 1) пожилой возраст; 2) АГ; 3) увеличение размера ЛП; 4) гипертрофия ЛЖ; 5) дисфункция ЛЖ или сердечная недостаточность; 6) частота рецидивов более 1 пароксизма в течение 1 мес; 7) аритмия, сохранявшаяся более 3 мес; 8) наличие порока сердца и др. [8, 18].

По данным исследований Suttorp M.J. et al. предикторы риска рецидивирования ФП (более 1 эпизода в мес) включает в себя женский пол [19], что отмечено и в нашем исследовании ($p > 0,05$). Отсутствие межгрупповых различий, возможно, связано с относительно малым количеством обследуемых, особенно женщин, на всех этапах наблюдения.

По данным Van Gelder I.C. et al. возраст старше 55 лет является фактором риска рецидивов ФП [18], что также согласуется с результатами нашего исследования, по результатам которого 2 группу в основном составили пациенты старше по возрасту, чем в 1 группе.

Другим предиктором рецидивирования ФП является увеличение размера и объема ЛП [20], что сопровождается структурным и электрофизиологическим ремоделированием миокарда предсердий, в частности, миофибрилл, ответственных за индукцию и поддержание аритмии. Действительно, по данным Devereux R.B. et al., чем больше размеры ЛП, тем больше вероятность развития рецидивов ФП, что в целом согласуется с концепцией «ФП порождает ФП» и с нашими результатами: исходные размеры и объемные показатели ЛП были значимо выше во 2 группе, чем в 1 группе ($p < 0,05$) [21].

Как известно, у пациентов с гипертрофией ЛЖ общая смертность выше в 4 раза, а смертность от сердечно-сосудистых причин выше в 7–9 раз, чем у лиц без таковой [21]. ММЛЖ также имеет серьезное значение в рецидивировании ФП: у больных с ФП отмечено не

только увеличение ММЛЖ, но и изменение его геометрии с преобладанием гипертрофии ЛЖ [22, 23]. В нашем исследовании подтверждается мнение вышеуказанных авторов о прогностическом значении гипертрофии МЖП в развитии рецидивов на всех этапах наблюдения, а также мнение о прогностическом значении увеличения исходного показателя ММЛЖ по результатам 3 этапа исследования. Значимость ММЛЖ в целом и ГЛЖ, в частности, в развитии рецидивов ФП подтверждают и данные о прогностической роли исходных показателей КТИ в первые 3 мес.

Таким образом, наши результаты в целом совпадают с данными других авторов о неблагоприятном прогностическом значении ряда клиническо-функциональных предикторов в прогнозировании рецидивов, нарушений ритма сердца, в частности, ФП, как на фоне различных антиаритмических препаратов, так и без них. Данные обстоятельства свидетельствуют об универсальности этих предикторов в прогнозировании антиаритмического эффекта препаратов и необходимости их учета в подборе профилактических (медикаментозных и немедикаментозных) мер.

Ограничения исследования

Исследование было несравнительным и нерандомизированным, пропafenон назначался всем пациентам с ФП, поэтому необходимо с осторожностью применять результаты нашей работы в реальной клинической практике до появления сравнительных рандомизированных исследований.

Заключение

У больных с частыми рецидивами ФП неудовлетворительный профилактический эффект пропafenона наблюдался у 8 %, 11,5 %, и 22 % через 1, 3 и 6 мес лечения, соответственно.

Профилактическая эффективность пропafenона оказалась несколько выше у лиц мужского пола и молодого возраста. Больные с неудовлетворительным профилактическим эффектом пропafenона на фоне 6-месячной терапии характеризуются значимо высокими исходными значениями КТИ, размера и объема ЛП, тМЖП и ММЛЖ.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. Fuster V., Ryden L.E., Asinger R.V. et al. Task Force Report: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 22: 1852–1923.
2. Kannel W., Wolf P., Benjamin E., et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N–9N.
3. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429.
4. Reiffel J., Curtis A. Antiarrhythmic Drugs. *ACC/SAP, Book 4. JACC* 2005: 15–53.
5. Benjamin J., Levy D., Vaziri S.M., et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840–844.
6. Healey J.S., Connolly S.J. Atrial fibrillation: hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target. *Am J Cardiol* 2003; 91 (10A): 9G–14G.
7. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators/ A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347: 1825–1833.
8. Kerr C.R., Humphries K.H., Talajic M., et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2005; 149: 489–96.
9. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271(11):840–4.
10. Zipes D.P. Atrial fibrillation. A tachycardia induced cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 95: 562–4.
11. Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347: 1834–1840.
12. Brembilla P.B. Antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation. *Rev Prat* 2002;52 (12): 1317–23.
13. Botto G.L., Capucci A., Bonini W., et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm using a single oral loading dose of propafenone: comparison of two regimens. *Int J Cardiol* 1997;58:55–61.
14. Ergene V., Ergene O., Fowler J. et al. Predictors of success in the conversion of new-onset atrial fibrillation using oral propafenone. *Eur J Emerg Med* 1998; 5: 425–8.
15. Wyse D.G. The AFFIRM trial; main trial and substudies – what can we expect? *J Interv Cardiac Electrophys* 2000; 4: 171–6.
16. Kochiadakis G.E., Igoumenidis N.E., Hamilos M.I. et al. Long-term main tenance of normal sinus rhythm in patients with current symptomatic atrial fibrillation: amiodarone vs propafenone, both in low doses. *Chest* 2004; 125(2):377–383.
17. Capucci A., Villiani G., Aschieri D. Safety of oral propafenone in the conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo-controlled multisentred study. *Int J Cardiol* 1999; 68: 187–196.
18. Van Gelder I.C., Crijns H.L., Tieleman R.G. et al. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996;156: 2585–92.
19. Suttrop M.J., Kingma J.H., Koomen E.M. et al. Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal left ventricular function. *Am J Cardiol* 1993;71:710–3.
20. Yue L., Feng J., Gaspo R., et al. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997; 81(4): 512–25.
21. Devereux R.B., Wachtell K., Gerdts E. et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2350–2356.
22. Okin P.M., Wachtell K., Devereux R.B., et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006; 296(10): 1242–1248.
23. Verdecchia G., Reboldi G., Gottobigio R. et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003; 41 (2): 218–223.

Поступила: 08.07.2012
Принята в печать: 22.10.2012

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИВАБРАДИНОМ

М.В. Суровцева, Н.А. Козиолова*, А.И. Чернявина

Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера.
614000, Пермь, ул. Петропавловская, 26

Оценка динамики суточного профиля и вариабельности артериального давления у больных хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией на фоне терапии ивабрадином

М.В. Суровцева, Н.А. Козиолова*, А.И. Чернявина

Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера. 614000, Пермь, ул. Петропавловская, 26

Цель. Оценить динамику суточного профиля и вариабельности артериального давления (АД) у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемической этиологии и артериальной гипертензией (АГ) на фоне комплексной терапии с включением ивабрадина.

Материал и методы. Обследовано 90 больных ХСН II–III функционального класса (ФК) на фоне стабильной стенокардии II–III ФК и АГ. Пациенты рандомизированы на 3 группы: 1 группа — пациенты, получавшие периндоприл и ивабрадин; 2 группа — получавшие периндоприл, бисопролол и ивабрадин; 3 группа — пациенты, получавшие периндоприл и бисопролол. Длительность терапии составила 6 мес. Исходно и после лечения оценивали показатели суточного мониторирования АД (СМАД).

Результаты. В группах 1 и 2 в сравнении с 3 группой отмечено значимо более выраженное снижение среднесуточного САД ($\Delta\%$: $-19,4 \pm 0,4$; $-21,1 \pm 0,4$ и $-11,8 \pm 0,6$, соответственно) и ДАД ($\Delta\%$: $-10,6 \pm 0,6$; $-12,9 \pm 0,4$ и $-4,3 \pm 0,3$, соответственно), а также остальных показателей СМАД. Отмечено улучшение суточного ритма за счет увеличения количества больных в категории «Dipper» ($p=0,016$). В группе 2 в сравнении с группой 1 отмечено более выраженное снижение среднесуточного и средненочного САД и ДАД ($p=0,001$), а также уменьшение вариабельности САД и ДАД в дневное и ночное время ($p=0,001$).

Заключение. При включении в комплексную терапию больных ХСН ишемической этиологии и АГ ивабрадина показан умеренный антигипертензивный эффект, как в отношении ДАД, так и САД, более выраженный при его комбинации с периндоприлом и бисопрололом. Это сопровождалось снижением повышенной вариабельности АД в течение суток и улучшением циркадного ритма АД.

Ключевые слова: вариабельность артериального давления, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ивабрадин.

РФК 2012;8(5):661–666

Assessment of the changes in blood pressure circadian profile and variability in patients with chronic heart failure and arterial hypertension during combined therapy including ivabradine

M.V. Surovtseva, N.A. Koziołova*, A.I. Chernyavina

Perm State Medical Academy named after academician E.A. Wagner. Petropavlovskaya ul. 26, Perm, 614000 Russia

Aim. To assess the changes in blood pressure (BP) circadian profile and variability in patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic etiology and arterial hypertension (HT) due to the complex therapy including ivabradine.

Material and methods. Patients ($n=90$) with CHF class II–III NYHA associated with stable angina II–III class and HT were examined. The patients were randomized into 3 groups depending on received drugs: perindopril and ivabradine - group 1; perindopril, bisoprolol and ivabradine - group 2; perindopril and bisoprolol - group 3. The duration of therapy was 6 months. Ambulatory BP monitoring (ABPM) was assessed at baseline and after treatment.

Results. More significant reduction in average 24-hours systolic BP was found in groups 1 and 2 compared to group 3 ($\Delta\%$: $-19,4 \pm 0,4$; $-21,1 \pm 0,4$ and $-11,8 \pm 0,6$, respectively) as well as diastolic BP ($\Delta\%$: $-10,6 \pm 0,6$; $-12,9 \pm 0,4$ and $-4,3 \pm 0,3$, respectively) and other ABPM indicators. Improvement of BP circadian rhythm was found due to increase in the number of «Dipper» patients ($p=0,016$). More significant reduction in average daily and night systolic and diastolic BP ($p=0,001$), as well as daily and night BP variability ($p=0,001$) was also found in patients of group 2 compared to these of group 1.

Conclusion. Moderate antihypertensive effect (in respect of both diastolic and systolic BP) was shown when ivabradine was included into the complex therapy of patients with ischemic CHF and HT. The effect was more pronounced when ivabradine was combined with perindopril and bisoprolol. This was accompanied by reduction in high BP daily variability and improvement of the BP circadian rhythm.

Key words: blood pressure variability, arterial hypertension, heart failure, ivabradine.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):661–666

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nakoziolova@mail.ru

Сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) по-прежнему является наиболее частой причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). По результатам российского эпидемиологического исследования «ЭПОХА-ХСН» у 87,2% больных ХСН диагностируется АГ [1]. Исследование D.S. Lee и соавт., включавшее около 7,5 тысяч пациентов, показало U-образную зависимость между уровнем систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) и смертностью больных

ХСН [2]. Установлено, что нарушение циркадного ритма АД у больных ХСН является важным предиктором риска смерти и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН [3]. В связи с этим оптимизация суточного ритма и вариабельности АД является важной терапевтической целью лечения больных ХСН, особенно в сочетании с АГ. Многочисленные исследования показали благоприятное влияние на суточный профиль и вариабельность АД ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторов (β -АБ), блокаторов рецепторов к ангиотензину II, антагонистов кальция. Для лечения ИБС и ХСН в последние годы уделяется большое внимание новой группе лекарственных препаратов — ингибиторам If-каналов синусового узла, первым представителем которой является ивабрадин. По данным крупномасштабного многоцентрового клинического исследования BEAUTIFUL (morBidity-mortality

Сведения об авторах:

Суровцева Майя Васильевна — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ПГМА им. академика Е.А. Вагнера

Козиолова Наталья Андреевна — д.м.н., профессор, заведующая той же кафедрой

Чернявина Анна Ивановна — ассистент той же кафедры

Evaluation of the I(f) inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction), было продемонстрировано, что на фоне приема ивабрадина у больных ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка уменьшается сердечно-сосудистая смертность [4]. Результаты другого многоцентрового клинического исследования SHIFT (the Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) показали, что у больных ХСН (более 50% пациентов с ишемической этиологией) с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <35% и частотой сердечных сокращений (ЧСС) в покое >70 ударов в мин на фоне приема ивабрадина отмечалось достоверное снижение частоты смертельных исходов от сердечно-сосудистых причин и количества госпитализаций в связи с усугублением течения ХСН [5]. Однако влияние ивабрадина на уровень АД неоднозначно. В ряде исследований на животных было отмечено, что данный препарат не оказывает значимого влияния на уровень АД [6, 7]. Тем не менее, в других работах было найдено, что ивабрадин может изменять уровень АД: снижать ДАД и среднее АД, увеличивая пульсовое АД [8–10]. Литературных источников о влиянии ивабрадина на суточный профиль и вариабельность АД у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями нами не найдено.

Цель исследования: оценить динамику суточного профиля и вариабельности АД у больных ХСН ишемической этиологии и АГ на фоне комплексной терапии с включением ивабрадина.

Материал и методы

Для участия в открытом рандомизированном исследовании обследовано 194 больных АГ и стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК), среди которых была отобрана когорта больных (n=90; 53 мужчины, 37 женщин) соответствующих критериям включения/исключения.

Критериями включения в исследование являлись: возраст больных от 30 до 65 лет; наличие АГ; наличие стабильной стенокардии II–III ФК, подтвержденной клинически и с помощью диагностических тестов (велозерометрия или суточное мониторирование ЭКГ); наличие стабильной ХСН II–III ФК, подтвержденной наличием клинических признаков и, как минимум, одного из двух критериев — дисфункция миокарда ЛЖ или/и увеличение уровня N-терминального концевых фрагмента мозгового натрийуретического пептида более 400 пг/мл [11]; синусовый ритм на электрокардиограмме с частотой сердечных сокращений более 70 ударов в мин; получение информированного согласия пациента на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования явились: острый коронарный синдром, вторичная стенокардия, фибрилляция предсердий, митральный стеноз, митральная и аортальная регур-

гитация выше II степени, ХСН неишемической этиологии, тахикардия более 100 ударов в мин в покое, желудочковые нарушения ритма высоких градаций (Low), противопоказания к назначению ИАПФ, ивабрадина, онкологические заболевания, острые воспалительные и инфекционные заболевания, деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия и дальнейшему контакту с больным в период наблюдения.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Пациенты были рандомизированы на 3 группы: 1 группа — пациенты, получавшие периндоприл, ивабрадин; 2 группа — получавшие периндоприл, бисопролол и ивабрадин; 3 группа — пациенты, получавшие периндоприл, бисопролол.

Препараты исследования назначались пациентам без периода «отмывки». Дозы периндоприла и бисопролола, а также необходимость их титрации определялись в зависимости от структуры и дозирования предшествующей терапии ИАПФ, β -АБ, а также исходного уровня АД, ЧСС и их динамики в ходе лечения. Стартовая доза ивабрадина и необходимость ее титрации определялась исходной ЧСС и ее динамикой на фоне терапии. Длительность терапии составила 6 мес.

В течение 6 мес лечения согласно дизайну исследования было выполнено 4 визита и 6 телефонных контактов. Проводилась оценка эффективности лечения ХСН по шкале оценки клинического состояния (ШОКС в модификации В.Ю. Мареева, 2000 г.), тесту 6-минутной ходьбы (на визитах), а также эффективности контроля АГ по динамике офисного АД и дневникам самоконтроля, регистрация нежелательных явлений и при необходимости — коррекция доз препаратов. Исходно и через 6 мес лечения всем обследуемым было проведено доплерографическое эхокардиографическое исследование с оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на аппарате Acuson CV 70 (Siemens, Германия), суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью аппарата «Card(X)plore» («Meditech», Венгрия). Оценивали стандартные показатели СМАД: средние суточные САД, ДАД, среднесуточное пульсовое давление; средние САД и ДАД за день; средние САД и ДАД за ночь. Вариабельность АД за сутки, день и ночь определялась как стандартное отклонение от средней величины АД. С учетом величины суточного индекса САД и ДАД определяли типы суточного профиля АД. Определяли уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом хемифлюоресцентного анализа с применением реактива фирмы «Hoffman la Roche» (Швейцария) на хемилюминесцентном анализаторе Immulite 1000 (DPC, США).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 6.0. Для

количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение $\pm$ среднеквадратичное отклонение среднего ($M \pm \sigma$), медианы и нижнего и верхнего квартилей ($Me[LQ;UQ]$). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для ряда данных гипотеза о нормальности распределения была отвергнута. Для статистического сравнительного анализа данных трех групп при нормальном распределении использовали параметрические методы: для количественных показателей — однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для качественных показателей — критерий χ^2 . Сравнение трех групп при ненормальном распределении по количественному показателю было проведено с помощью критерия Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони $p/3$, по качественному признаку — при помощи критерия χ^2 . Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующий об отсутствии значимых различий или факторных влияний, принимали равным $p \leq 0,017$.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Сформированные в ходе рандомизации группы были сопоставимы по полу, возрасту, факторам риска ИБС и АГ, тяжести стенокардии и ХСН, исходному уровню АД, структуре и тяжести коморбидных заболеваний, а также проводимой терапии (табл. 2).

Значимых различий между группами обследуемых при сравнении исходных средних значений показателей СМАД найдено не было (табл. 3).

Средняя доза периндоприла в 1 группе составила $5,9 \pm 1,8$ мг в сутки, ивабрадина — $11,6 \pm 1,9$ мг в сутки; во 2 группе средняя доза периндоприла составила $5,7 \pm 1,6$ мг в сутки, бисопролола — $7,9 \pm 1,9$ мг в сутки, ивабрадина — $6,4 \pm 1,6$ мг в сутки; в 3 группе средняя доза периндоприла составила $4,4 \pm 1,5$ мг в сутки, бисопролола — $7,2 \pm 1,6$ мг в сутки. Все пациенты закончили исследование. Выявленные побочные эффекты препаратов были незначительны и не потребовали отмены препаратов или дополнительного лечения.

В конце периода наблюдения целевой уровень САД достигли 76,7% первой группы, 80% — второй группы, 66,7% — третьей группы ($p_{mg} > 0,017$). Целевой уровень ДАД достигли в первой группе — 63,3%, во второй группе — 66,7% в третьей группе — 60% больных ($p_{mg} > 0,017$). Динамика показателей СМАД на фоне лечения по группам обследуемых представлена в таблице 3.

Таблица 1. Сравнительная клинико-anamnestическая характеристика сравниваемых групп больных

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)
Средний возраст, лет	55,7 $\pm$ 4,8	54,9 $\pm$ 5,6	57,5 $\pm$ 4,8
Мужчины, n (%)	21 (70)	18 (60)	14 (46,6)
Анамnestическая длительность стенокардии, лет	6,2 [2,4;8,9]	6,6 [2,8;10,5]	6,4 [2,1;11,8]
Анамnestическая длительность ХСН, лет	6,6 [3,1;12,6]	6,8 [4,5;10,0]	6,7 [4,8;8,9]
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	12 (40)	13 (43,3)	9 (30)
Средний ФК стенокардии	2,2 [1,8;2,6]	2,3 [1,9;2,7]	2,3 [1,8;2,7]
Средний ФК ХСН	2,4 [2,0;2,6]	2,5 [2,1;2,7]	2,5 [2,0;2,7]
Исходное офисное САД, мм рт.ст.	175,2 $\pm$ 23,9	170,0 $\pm$ 31,4	173,3 $\pm$ 21,9
Исходное офисное ДАД, мм рт.ст.	90,0 $\pm$ 12,7	95,2 $\pm$ 14,1	93,0 $\pm$ 11,4
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	82,0 $\pm$ 5,9	82,4 $\pm$ 5,1	81,8 $\pm$ 6,8
NT-proBNP, пг/мл	889,4 [523,5;1157,7]	852,9 [587,4;1234,9]	884,5 [456,8;1302,0]
ФВ ЛЖ, %	57,4 $\pm$ 3,5	56,8 $\pm$ 2,9	55,1 $\pm$ 5,8
Курильщики, n (%)	12 (40)	10 (33,3)	7 (23,3)
ИМТ, кг/м ²	32,1 $\pm$ 9,8	30,5 $\pm$ 11,1	29,2 $\pm$ 10,7
Общий холестерин, ммоль/л	6,2 $\pm$ 1,6	6,4 $\pm$ 1,8	6,3 $\pm$ 1,5
Отягощенный семейный анамнез по ИБС, n (%)	16 (53,3)	12 (40)	15 (50)
СД 2 типа, n (%)	1 (3,4)	2 (6,7)	1 (3,4)
ХОБЛ, n (%)	3 (10)	4 (13,3)	2 (6,7)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	2 (6,7)	3 (10)	2 (6,7)
Атеросклероз сонных артерий, n (%)	1 (3,3)	3 (10)	2 (6,6)

Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, $Me[LQ;UQ]$ или n (%). САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких. Межгрупповые различия, в т.ч. по критерию множественного межгруппового сравнения (p_{mg}) по всем показателям не значимы

Таблица 2. Проводимая терапия в сравниваемых группах на момент включения в исследование

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)
ИАПФ, n (%)	25 (83,3)	23 (76,7)	21 (70)
АРА, n (%)	2 (6,7)	4 (13,3)	7 (23,3)
β-АБ, n (%)	15 (50)	27 (90)	25 (83,3)
Петлевые диуретики, n (%)	2 (6,7)	3 (10)	4 (13,3)
Тиазидные диуретики, n (%)	18 (60)	17 (56,7)	19 (63,3)
Антагонисты альдостерона, n (%)	4 (13,3)	5 (16,7)	3 (10)
Антиагреганты, n (%)	24 (80)	22 (73,3)	27 (90)
Статины, n (%)	9 (30)	12 (40)	13 (43,3)
Нитраты, n (%)	17 (56,7)	18 (60)	19 (63,3)

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II. Межгрупповые различия, в т.ч. по критерию множественного межгруппового сравнения (p_{mg}) по всем показателям не значимы

Таблица 3. Динамика показателей СМАД на фоне лечения по группам обследуемых

Показатель	1 группа (n=30)			2 группа (n=30)			3 группа (n=30)		
	Исходно	Через 6 мес	Δ%	Исходно	Через 6 мес	Δ%	Исходно	Через 6 мес	Δ%
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	152,0±13,9	119,5±8,2**	-19,4±0,4	150,4±17,7	121,3±10,1**	-21,1±0,4††	149,3±9,3	126,6±10,6**	-11,8±0,6†††
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	84,3±9,1	71,8±5,1**	-20,9±0,3	80,9±6,7	72,4±2,4**	-21,0±0,2	80,1±7,3	75,20±7,7*	-11,4±0,1†††
Среднесуточное пульсовое АД, мм рт.ст.	49,3±0,7	40,5±0,8**	-11,9±0,1	49,6±0,8	39,7±0,8**	-15,9±0,4††	49,4±0,6	45,92±0,7**	-2,8±0,3†††
Среднедневное САД, мм рт.ст.	156,9±11,7	124,5±9,4**	-10,6±0,6	161,8±15,3	126,1±10,8**	-12,9±0,4††	156,6±12,2	131,0±10,9**	-4,3±0,3†††
Средноночное САД, мм рт.ст.	134,8±11,4	113,7±11,0**	-8,6±0,2	131,3±12,5	115,6±10,0**	-8,3±0,9	126,3±13,2†	120,4±10,7	-0,9±0,1†††
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	87,2±8,9	75,3±5,0**	-12,3±0,3	83,8±5,0	77,9±4,3**	-12,5±0,4	81,3±7,7†	79,9±8,3	-7,2±0,1†††
Средноночное ДАД, мм рт.ст.	73,6±8,5	63,7±5,8**	-18,1±0,1	73,4±4,1	65,1±3,7**	-20,1±0,1††	74,1±6,8	68,7±7,1*	-7,1±0,2†††

* $p<0,017$, ** $p<0,001$ по сравнению с исходным значением в той же группе; † $p<0,017$, †† $p<0,001$ по сравнению с группой 1; ††† $p<0,001$ по сравнению с группой 2. По критерию множественного межгруппового сравнения (p_{mg}) исходно различия не значимы. Для динамики всех показателей (Δ%) $p_{mg}<0,001$

После 6 мес лечения оценка усредненных показателей СМАД во 2 группе показала значимо большее снижение среднесуточного САД и ДАД, а также среднесуточного пульсового давления в сравнении с 1 и 3 группами ($p<0,001$ для обоих) (табл. 3). Во 2 группе зарегистрировано значимо большее снижение средненочного САД ($p<0,001$) и ДАД ($p=0,027$) в сравнении с 1 группой. По динамике среднедневного САД и ДАД 1 и 2 группы значимо не различались (табл. 3).

Исходно у обследуемых определялась повышенная вариабельность САД и ДАД в дневное и ночное время суток без значимых различий между группами (табл. 4).

Анализ показателей вариабельности АД на фоне лечения выявил значимо большую положительную динамику у пациентов 2 группы. В данной группе снижение вариабельности САД и ДАД за ночь в сравнении с 1 и 3 группами было значимо больше ($p_{mg}<0,001$). Динамика вариабельности САД и ДАД за день была значимо меньше в 3 группе по сравнению с 1 и 2 груп-

пами ($p<0,001$ для обоих). 1 и 2 группы по вариабельности САД и ДАД за день значимо не различались ($p=0,057$ и $p=0,244$, соответственно) (рис. 1).

Оценка суточного индекса САД и ДАД выявила у 38,9% больных недостаточное снижение АД в ночное время («Non-dipper»), у 16,6% пациентов ночные значения АД превышали дневные («Night-peaker»), у 7,8% человек обнаружено чрезмерное снижение АД в ночное время («Over-dipper»), у 36,7% больных определялось нормальное снижение АД в ночные часы («Dipper»). Исходно значимых различий между группами по типам суточных кривых АД не было выявлено (табл. 5).

Выраженность двухфазного ритма АД, оцененная по суточному индексу САД и ДАД, выявила у пациентов 2 группы значимую положительную динамику: количество больных категории «Non-dipper» уменьшилось на 34%. В то же время количество таких больных в 3 группе увеличилось на 12,5%. В трех группах обследуемых наблюдалась достоверная нормализация циркадного ритма АД: увеличение числа пациентов категории

Таблица 4. Характеристика исходных показателей вариабельности АД по данным СМАД по группам обследуемых

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)
Вариабельность САД за день, мм рт.ст.	15,9±2,3	14,4±3,5	14,1±3,0
Вариабельность САД за ночь, мм рт.ст.	14,9±3,5	15,0±3,9	12,9±3,0
Вариабельность ДАД за день, мм рт.ст.	13,1±1,5	12,2±2,6	12,2±1,9
Вариабельность ДАД за ночь, мм рт.ст.	11,6±1,8	10,9±2,0	10,1±2,3

Межгрупповые различия, в т.ч. по критерию множественного межгруппового сравнения (p_{mg}) по всем показателям не значимы

Таблица 5. Исходное распределение типов суточных кривых АД по группам обследуемых

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)
Non-dipper, n (%)	11 (36,7)	12 (40,0)	12 (40,0)
Night-peaker, n (%)	6 (20,0)	4 (16,7)	5 (16,7)
Over-dipper, n (%)	2 (6,6)	2 (6,6)	3 (10,0)
Dipper, n (%)	11 (36,7)	12 (36,7)	10 (33,3)

Межгрупповые различия, в т.ч. по критерию множественного межгруппового сравнения (p_{mg}) по всем показателям не значимы

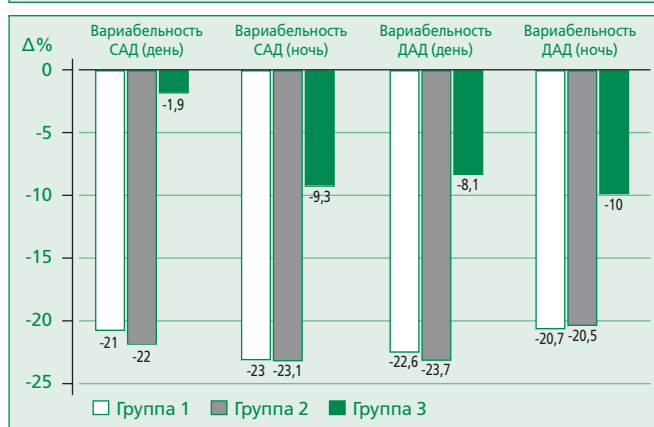


Рисунок 1. Динамика показателей вариабельности АД по данным СМАД по группам обследуемых на фоне лечения

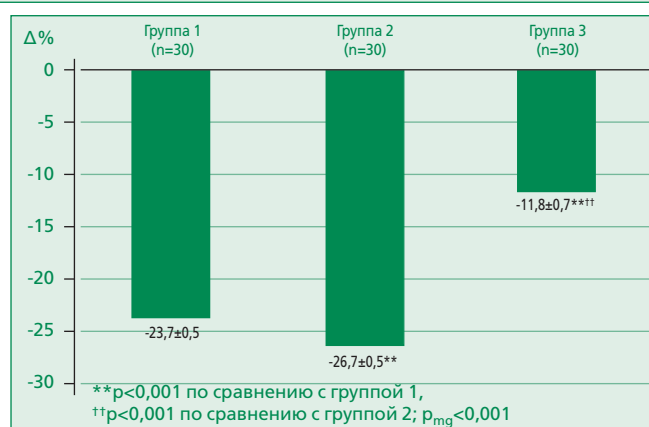


Рисунок 2. Динамика ЧСС покоя в сравниваемых группах за время исследования

«Dipper», уменьшение количества больных в категориях «Night-peaker» и «Over-dipper», но без значимых различий между группами.

На фоне комплексной терапии отмечено значимое снижение ЧСС покоя во всех группах больных (p_{mg} <0,001), однако в третьей группе ЧСС снизилась значительно меньше, чем в первой и второй группах больных (рис. 2).

На фоне 6-месячной терапии во всех группах отмечена значимая по сравнению с исходным уровнем положительная динамика показателей, характеризующих течение ХСН (ШОКС, 6-минутный тест ходьбы, ФВ ЛЖ по ЭхоКГ, NT-proBNP) без значимых межгрупповых различий (данные не представлены).

Обсуждение

ИБС и АГ вносят существенный вклад в развитие ХСН – финального этапа сердечно-сосудистого континуума. Ключевыми звеньями континуума являются дисфункция эндотелия и сердечно-сосудистое ремоделирование. По результатам нашей работы у обследуемых больных

ХСН ишемической этиологии имела место стабильная АГ, сопровождавшаяся повышенной вариабельностью САД и ДАД в дневное и ночное время суток, нарушением циркадного ритма АД с преобладанием категории больных «Non-dipper». Установлено, что повышение уровня САД и пульсового АД находится в тесной корреляции со степенью нарушения геометрии и насосной функции левого желудочка [12]. Результаты крупномасштабных исследований [13, 14] показали значимость пульсового АД как предиктора общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц среднего и пожилого возраста. Высокая вариабельность АД также рассматривается в настоящее время как независимый фактор риска поражения органов-мишеней, не только при АГ, но и ХСН [15]. Установлено, что индекс массы миокарда левого желудочка, уровни предсердного и мозгового натрийуретического пептидов в сыворотке крови увеличиваются даже у нормотензивных пациентов с суточным профилем категории «Non-dipper» [16]. Относительный риск развития ХСН у мужчин с отсутствием ночного снижения АД увеличивается в 2,21 раза [17]. В многочисленных клинических ис-

следованиях была показана взаимозависимость сердечно-сосудистых событий и повышенной частотой сердечных сокращений у больных АГ [18, 19]. В этой связи представляется актуальным применение ивабрадина у больных ХСН на фоне АГ и ИБС, обеспечивающего снижение частоты сердечных сокращений в результате ингибирования If-каналов клеток синусового узла и уменьшения скорости медленной спонтанной диастолической деполяризации клетки. Кроме этого, в нашей работе показан минимальный гипотензивный эффект ивабрадина у больных ХСН и АГ, более выраженный в комбинации с ИАПФ и бета-адреноблокатором, чем в сочетании только с ИАПФ, который сопровождался позитивным влиянием на суточный профиль АД и вариабельность АД как в дневные, так и ночные часы. Реализация гипотензивного эффекта при приеме ивабрадина в комплексной терапии может быть представлена следующими предположениями. Во-первых, уровень приверженности больных к терапии ИАПФ, бета-адреноблокаторами до включения в исследование по группам обследуемых не оценивался. Строгий динамический контроль и наблюдение за больными в ходе настоящего исследования могли обеспечить высокий уровень compliance не только при приеме ивабрадина, но и других препаратов, снижающих АД. Следовательно, снижение АД, полученное в ходе исследования, могло быть реализовано не за счет использования ивабрадина, а в результате увеличения приверженности к антигипертензивным препаратам. Во-вторых, ивабрадин может обладать и самостоятельным минимальным эффектом, обеспечивающим снижение АД за счет таких его опосредованных механизмов, полученных в ряде экс-

периментальных работ, как подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, за счет уменьшения экспрессии генов АПФ и АТ1-рецепторов к ангиотензину II [20, 21], уменьшение выработки маркеров оксидативного стресса и улучшение функции эндотелия [22], прежде всего, в сосудах эластического типа [23]. В-третьих, возможно, в работе были представлены оба вышеизложенные предположения о механизмах снижения АД у больных ХСН ишемической этиологии и АГ при включении в терапию ивабрадина, который, в свою очередь, проявил лишь аддитивный эффект при увеличении эффективности ИАПФ и бета-адреноблокаторов на фоне более высокой приверженности к их лечению в ходе нашего исследования.

Ограничения исследования

Основным ограничением нашего исследования является небольшой объем выборки, что требует дальнейшего изучения по данному направлению.

Заключение

При включении ивабрадина в комплексную терапию больных ХСН ишемической этиологии на фоне АГ получен умеренный антигипертензивный эффект, как в отношении ДАД, так и САД, более выраженный при его комбинации с периндоприлом и бисопрололом, сопровождающийся снижением повышенной вариабельности АД в течение суток и нормализацией его циркадного суточного ритма.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

- Fomin I.V. Epidemiology of heart failure in the European part of the Russian Federation. In: Ageev F.T., Arutyunov G.P., Belenkov Y.N. et al. Chronic heart failure. Moscow: GEOTAR Media; 2010: 7–76. Russian (Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации. В: Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЕОТАР Медиа; 2010: 7–76).
- Lee D.S., Ghosh N., Floras J.S. et al. Association of blood pressure at hospital discharge with mortality in patients diagnosed with heart failure. *Circ Heart Fail* 2009;2(6):616–23.
- Shin J., Kline S., Moore M. et al. Association of diurnal blood pressure pattern with risk of hospitalization or death in men with heart failure. *J Card Fail* 2007;13(8):656–62.
- Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807–16.
- Swedberg K., Komajda M., Behm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376(9744):875–85.
- Mulder P., Barbier S., Chagraoui A. et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective If(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation* 2004;109(13):1674–9.
- Kröller-Schön S., Schulz E., Wenzel P. et al. Differential effects of heart rate reduction with ivabradine in two models of endothelial dysfunction and oxidative stress. *Basic Res Cardiol* 2011;106(6):1147–58.
- Albaladejo P., Chalande P., Kakou A. et al. Selective reduction of heart rate by ivabradine: effect on the visco-elastic arterial properties in rats. *J Hypertens* 2004;22(9):1739–45.
- Riccioni G. Ivabradine: from molecular basis to clinical effectiveness. *Adv Ther* 2010;27(3):160–7.
- Borer J.S., Le Heuzey J.Y. Characterization of the heart rate-lowering action of ivabradine, a selective If(f) current inhibitor. *Am J Ther* 2008;15(5):461–73.
- National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2010; 11(1): 3–62. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. *Сердечная Недостаточность* 2010; 11(1): 3–62).
- Nichols W.W., O'Rourke M.F. McDonald's blood flow in arteries. – 4th ed. – London: Arnold, 1998, 564 pages
- Panagiotakos D.B., Kromhout D., Menotti A. et al. The relation between pulse pressure and cardiovascular mortality in 12,763 middle-aged men from various parts of the world: a 25-year follow-up of the seven countries study. *Arch Intern Med* 2005;165:2142–7.
- Blacher J., Staessen J.A., Gierd X. et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000;160:1085–9.
- Gibelin P., Spillner E., Bonnan S., Chevallier T. Non-invasive blood pressure variability in chronic heart failure: characteristics and prognostic value. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003;96(10):955–62.
- Hoshida S., Kario K., Hoshida Y. et al. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *Am J Hypertens* 2003;16(6):434–8.
- Ingelsson E., Björklund-Bodegard K., Lind L. et al. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2006;295(24):2859–66.
- Benetos A., Rudnicki A., Thomas F. et al. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender and blood pressure. *Hypertension* 1999;33:44–52.
- Gilman M., Kannel W., Belanger A., D'Agostino R. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension. The Framingham study. *Am Heart J* 1993;125:1148–54.
- Ulu N., Henning R.H., Goris M. et al. Effects of ivabradine and metoprolol on cardiac angiogenesis and endothelial dysfunction in rats with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;53(1):9–17.
- Milliez P., Messaoudi S., Nehme J. et al. Beneficial effects of delayed ivabradine treatment on cardiac anatomical and electrical remodeling in rat severe chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;296(2):435–41.
- Custodis F., Baumhäkel M., Schlimmer N. et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2008;117(18):2377–87.
- Drouin A., Gendron M.E., Thorin E. et al. Chronic heart rate reduction by ivabradine prevents endothelial dysfunction in dyslipidaemic mice. *Br J Pharmacol* 2008;154(4):749–57.

Поступила: 02.08.2012

Принята в печать: 03.08.2012

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В ДОСТИЖЕНИИ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

О.А. Кошельская*, О.А. Журавлёва, Р.С. Карпов

Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 634012, Томск, ул. Киевская, 111-А

Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии в достижении целевого уровня артериального давления у больных сахарным диабетом

О.А. Кошельская*, О.А. Журавлёва, Р.С. Карпов

Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 634012, Томск, ул. Киевская, 111-А

Цель. Оценить у больных артериальной гипертензией (АГ), ассоциированной с сахарным диабетом (СД), эффективность длительной комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ), основанной на блокаторах ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), индапамиде и антагонисте кальция (АК), по достижению целевого уровня артериального давления (АД) <130/80 мм рт.ст., динамике показателей суточного профиля АД, метаболических показателей и локальной жесткости стенки магистральных артерий, а также установить, сопровождается ли добавление АК к двухкомпонентной АГТ дополнительными сдвигами данных параметров.

Материал и методы. В исследование были включены 47 больных (16 мужчин, 31 женщина; 57,2±6,6 лет) АГ 1–3 степени в сочетании с СД 2 типа легкой или средней степени тяжести. Целевого АД достигали при использовании периндоприла аргинина (5–10 мг/сут) или валсартана (80–160 мг/сут) в комбинации с индапамидом SR (1,5 мг/сут) и амлодипином (5–10 мг/сут). Исходно и через 30–32 нед лечения пациентам проводилось обследование, включавшее офисное измерение АД и его амбулаторное суточное мониторирование (СМАД), ультразвуковое сканирование общих сонных артерий; определение сыровоточного уровня калия, креатинина, мочевого кислоты, показателей углеводного обмена, состояние липидтранспортной функции крови, рассчитывали индекс инсулинорезистентности HOMA.

Результаты. Целевое АД достигнуто у 86,7% больных, при этом отмечено равномерное в течение дневного и ночного периодов снижение среднесуточного АД без рефлексной тахикардии и эпизодов гипотонии. Офисное АД снизилось с 149,5±12,0/90,0±8,3 до 125,0±7,6/76,8±4,9 мм рт.ст. (p<0,05), по результатам СМАД среднесуточное АД снизилось до 120,1±10,0/71,7±6,9 мм рт.ст. При исходном систолическом АД >150 мм рт.ст. (офисное) или 134 мм рт.ст. (СМАД) для достижения целевого уровня АД требовалось три препарата. Отмечены благоприятные изменения морфо-функциональных показателей сосудистой стенки и ее эластических свойств, а также улучшение гликемического контроля, тканевой инсулиночувствительности и тенденции к возрастанию содержания антиатерогенной фракции холестерина, что реализовалось, главным образом, за счет включения в терапию амлодипина.

Заключение. Комбинированная АГТ, основанная на блокаторе РААС, индапамиде SR и АК, позволяет достичь целевой уровень АД у большинства пациентов с АГ и СД типа 2, что сопровождается положительной динамикой сосудистого ремоделирования и показателей метаболизма.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, комбинированная терапия

РФК 2012;8(5):667–674

Efficacy of combined antihypertensive therapy in achievement of target blood pressure in diabetic patients

O.A. Koshel'skaya*, O.A. Zhuravleva, R.S. Karpov

Research Institute of Cardiology of the Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. Kievskaya ul. 111-A, Tomsk, 634012 Russia

Aim. To evaluate the efficacy of long-term combined antihypertensive therapy (AHT) based on renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers, indapamide and calcium channel blocker (CCB) in hypertensive patients with diabetes mellitus (DM) in accordance with target blood pressure (BP) <130/80 mm Hg achievement rate, dynamics of 24-hour BP profile, metabolic indices, and local stiffness of the main arteries. Besides, to study the effects of the CCB addition to dual therapy on these parameters.

Material and methods. Patients (16 men, 31 women, 57.2±6.6 years old) with arterial hypertension degrees 1–3 and mild to moderate DM type 2 were included into the study. The patients were treated with perindopril (5–10 mg/day) or valsartan (80–160 mg/day) in combination with indapamide SR (1.5 mg/day) and amlodipine (5–10 mg/day). Examination included office BP measurement and ambulatory BP monitoring (ABPM), common carotid arteries sonarography, evaluation of serum levels of potassium, creatinine, uric acid, glucose metabolism and lipid profile parameters, calculation of insulin resistance index (HOMA) at baseline and after 30–32 weeks of treatment.

Results. Target BP was achieved in 86.7% of patients. Evenly reduction of day and night BP without reflex tachycardia and hypotension episodes was observed. Office BP decreased from 149.5±12.0/90.0±8.3 to 125.0±7.6/76.8±4.9 mm Hg (p<0.05) and average daily BP (ABPM) decreased to 120.1±10.0/71.7±6.9 mmHg. Three drugs were needed to achieve target BP in baseline systolic BP >150 mm Hg (office) or >134 mmHg (ABPM). Marked beneficial effect on the morphological and functional characteristics of the vascular wall and its elastic properties, improvement of glycemic control, tissue insulin sensitivity and lipids profile were found. These effects were associated mainly with amlodipine inclusion into the therapy.

Conclusion. The combined AHT based on RAAS blockers, indapamide SR and CCB provides achievement of target BP in the most of hypertensive patients with DM and accompanied by positive changes in vascular remodeling and metabolism.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, combined therapy.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):667–674

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): koshel@cardio.tsu.ru

Ассоциация артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) в клинических условиях встречается весьма часто, и приблизительно 73% взрослых больных СД имеют повышенное артериальное давление (АД) или используют антигипертензивную терапию

(АГТ) [1]. Строгий контроль АД является необходимым условием улучшения сердечно-сосудистого прогноза пациентов с СД [2,3]. Вместе с тем, для достижения целевых значений АД пациентам с СД обычно требуется назначение комбинированной АГТ [2,3]. Среди патогенетически обоснованных схем АГТ наиболее эффективными являются комбинации блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с антагонистами кальция (АК) и/или тиазидными/тиазидоподобными диуретиками в метаболически нейтральных дозах. По данным ряда крупных исследований последних лет комбинация блокатора РААС и АК существенно улучшает прогноз заболевания у больных АГ, ассоциированной с СД, что связывается с взаимо-

Сведения об авторах:

Кошельская Ольга Анатольевна — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела атеросклероза и хронической ИБС НИИ кардиологии СО РАМН

Журавлёва Ольга Александровна — н.с. того же отдела

Карпов Ростислав Сергеевич — д.м.н., профессор, академик РАМН, директор НИИ кардиологии СО РАМН, руководитель отдела атеросклероза и хронической ИБС НИИ кардиологии СО РАМН

дополняющими органопротективными свойствами этих препаратов [4–7]. Амлодипин обладает дополнительными благоприятными эффектами: способствует ограничению окислительного стресса, повышению экспрессии eNOS, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток, активность матричной металлопротеиназы-1 и коллагенолитическую активность [8–11], что лежит в основе выраженного вазопротекторного действия препарата.

За последние годы у больных высокого риска, включая и пациентов с СД, пересмотрены границы оптимального снижения АД, которые в большей мере определяются теперь индивидуальными характеристиками пациентов [12]. До настоящего времени остается малоизученным, какой конкретно динамике подвергаются показатели суточного профиля АД у больных СД при достижении целевого уровня АД, в дальнейшем изучении также нуждаются метаболические эффекты комбинированной АГТ и механизмы ее вазопротекторного действия.

Целью нашей работы было оценить у больных с артериальной гипертензией (АГ), ассоциированной с сахарным диабетом (СД), эффективность длительной комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ), основанной на блокаторах РААС, индапамиде SR и антагонисте кальция (АК), в отношении достижения целевого уровня АД ($<130/80$ мм рт.ст.), динамики показателей суточного профиля артериального давления (АД), метаболизма и локальной жесткости стенки магистральных артерий, а также установить, сопровождается ли добавление АК к двухкомпонентной АГТ дополнительными сдвигами данных параметров.

Материал и методы

Настоящее исследование представляет собой субанализ, проведенный в рамках открытого рандомизированного исследования. Для реализации сформулированной нами цели исследования мы объединили пациентов, получавших ИАПФ и АРАII, в общую группу.

В исследование были включены 47 больных (16 мужчин, 31 женщина) с АГ 1–3 степени в сочетании с СД 2 типа легкой или средней степени тяжести. Исключались больные с симптоматическими АГ, кризовым или злокачественным течением АГ, острыми сосудистыми осложнениями менее чем за 1 год до включения в исследование, нестабильной стенокардией, нарушениями ритма сердца, требующими специального лечения, хронической сердечной недостаточностью выше 2 ФК (NYHA), выраженным периферическим атеросклерозом, СД типа 1, тяжелым течением СД типа 2, клинически выраженной диабетической нефропатией, тяжелыми сопутствующими за-

болеваниями, имеющие абсолютные противопоказания к применению исследуемых препаратов. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. После подписания информированного согласия на участие в исследовании больным отменялась предшествующая АГТ, кроме препаратов «скорой помощи» на период 2–3 нед, после чего проводилось клинико-инструментальное обследование.

АГТ начиналась с периндоприла 5 мг/сут (Престариум А, Servier) или валсартана 80 мг/сут (Диован, Novartis Pharma), в группы приема которых пациенты были рандомизированы в основном исследовании. Через 3 нед регулярного приема препарата, при сохранении офисных значений АД выше 130/80 мм рт.ст., к терапии добавлялся индапамид SR (Арифон ретард, Servier) 1,5 мг в сут. Через последующие 3 нед при недостижении целевых значений АД увеличивалась суточная доза периндоприла до 10 мг или валсартана до 160 мг; затем через 3 нед к терапии добавлялся амлодипин (Норваск, Pfizer) 5 мг в сут и далее — увеличивалась его доза до 10 мг.

Исходно и через 30–32 нед (срок приема препаратов зависел от длительности подбора оптимальной схемы АГТ у конкретного пациента) лечению всем пациентам проводилось комплексное обследование, включавшее офисное измерение АД и амбулаторное суточное мониторирование АД (СМАД), ультразвуковое сканирование общих сонных артерий (ОСА) с расчетом индекса растяжимости ОСА и коэффициента жесткости β [13,14]. В сыворотке крови определяли содержание калия, креатинина, мочевой кислоты, показателей углеводного и липидного обменов, рассчитывали величину индекса инсулинорезистентности НОМА [15].

У пациентов, завершивших полный курс лечения, был проведен анализ результатов исследования. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Правильность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка среднего, или медианы (Me) и межквартильного диапазона ($Q25-Q75$), где $Q25$ — 25-й квартиль, $Q75$ — 75-й квартиль. Достоверность различий в динамике лечения определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты

Полностью исследование закончили 46 пациентов. Одна пациентка, у которой на фоне приема периндоприла развился выраженный сухой кашель, была исключена из исследования на его раннем этапе.

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование больных (n=46)

Показатель	Значение
Пол (мужчины/женщины), n (%)	16 (34,8)/30 (65,2)
Средний возраст, лет	57,2±6,6
Продолжительность АГ, лет	11 (6–22)
Продолжительность СД, лет	5,5 (3–10)
Ожирение, n (%)	33 (71,7)
Индекс массы тела, кг/м ²	33,1±4,4
Гликемия натощак, ммоль/л	7,4±2,1
HbA _{1c} , %	8,0±2,0
Атеросклероз ОСА, n (%)	27 (58,7)
Прием статинов, n (%)	22 (47,8)
Офисное САД, мм рт.ст.	149,5±12,0
Офисное ДАД, мм рт.ст.	90,0±8,3
Курение, n (%)	7 (15,2)
АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОСА – общая сонная артерия. Данные представлены в виде M±m или Me (Q25–Q75)	

Таблица 2. Динамика показателей СМАД на фоне комбинированной антигипертензивной терапии (n=46)

Показатель	Исходно	После лечения
ИБ САД ₂₄ , %	44,4 (30,4–68,5)	11,5 (5,2–40,1)*
ИБ ДАД ₂₄ , %	37,1 (11,6–55,4)	12,8 (5,1–20,9)*
САД ₂₄ , мм рт.ст.	134,5±10,9	120,1±10,0*
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	80,5±8,5	71,7±6,9*
ЧСС ₂₄ , мин ⁻¹	72,9±8,2	73,9±8,4
ИБ САД день, %	36,0 (22,0–70,1)	8,1 (2,2–31,4)*
ИБ ДАД день, %	32,7 (9,5–54,2)	7,0 (1,6–18,6)*
САД день, мм рт.ст.	138,1±11,1	122,9±11,6*
ДАД день, мм рт.ст.	84,0±8,9	73,8±8,7*
ПАД день, мм рт.ст.	54,7±9,1	49,4±8,1*
ЧСС день, мин ⁻¹	75,3±13,0	77,6±9,0
ИБ САД ночь, %	62,5 (43,8–93,8)	25,0 (0–50,0)*
ИБ ДАД ночь, %	62,5 (25,0–81,3)	25,0 (12,5–50,0)*
САД ночь, мм рт.ст.	127,0±13,0	113,0±11,0*
ДАД ночь, мм рт.ст.	73,0±9,3	65,4±7,3*
ПАД ночь, мм рт.ст.	56,4±9,1	50,6±7,7*
ЧСС ночь, мин ⁻¹	64,6±7,9	64,2±11,1
*p<0,05 – достоверность различий по отношению к исходным показателям; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИБ – индекс времени нагрузки давлением; ПАД – пульсовое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений. Данные представлены в виде M±m или Me (Q25–Q75)		

Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Целевые значения АД были достигнуты при монотерапии периндоприлом в дозе 5 мг у одного пациента, валсартаном в дозе 80 мг у двух больных. При ис-

пользовании полнодозовой комбинации блокатора РААС с индапамидом SR целевой уровень АД был достигнут у 56,5% больных (60,8% в группе приема периндоприла и 52,2% – в группе приема валсартана). Вместе с тем, после добавления к лечению АК целевой уровень АД в общей группе был достигнут в 86,7% случаев, а офисное АД снизилось с 149,5±12,0/90,0±8,3 до 125,0±7,6/76,8±4,9 мм рт.ст. (p<0,05). Динамика показателей СМАД за время исследования представлена в табл. 2.

В общей группе пациентов при достижении целевого офисного АД среднесуточное АД составило 120,1±10,0/71,7±6,9 мм рт.ст. САД₂₄ снизилось в среднем на 11,1%, при этом степень уменьшения САД днем составила 12,6%, ночью – 9,3%. В равной степени корректировалось и ДАД: его снижение составило за сутки – 11%, в дневное время – 12,8%, в ночное время – 10,4%. На фоне лечения в 4 раза реже регистрировались подъемы САД и почти в 5 раз реже – подъемы ДАД выше нормальных значений в течение суток, о чем свидетельствовала динамика показателя индекса времени АД (ИБ). Стабилизация показателей суточного профиля АД на более низком (в большинстве случаев – нормотензивном уровне) не сопровождалась существенными изменениями частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов.

В ходе индивидуального анализа было установлено, что при исходном уровне офисного САД >150 и САД₂₄ (СМАД) >134 мм рт.ст. для достижения целевого АД требовалось проведения терапии тремя препаратами.

На фоне комбинированной АГТ имела место положительная динамика морфофункциональных показателей сосудистой стенки и ее эластических свойств. Отмечено уменьшение систолического и диастолического диаметров ОСА, возрастание индекса растяжимости ОСА (distensibility) с 21,6±6,0 до 28,1±8,3×10⁻³ кПа (p<0,05) и с 21,0±6,5 до 27,4±7,4×10⁻³ кПа (p<0,05) и снижение коэффициента жесткости β – с 6,9±2,0 до 6,0±1,7 (p<0,05) (табл. 3).

На фоне проведения комбинированной АГТ, несмотря на отсутствие изменений характера проводимой сахароснижающей терапии, определялось улучшение гликемического контроля в виде снижения уровня HbA_{1c} (p=0,01). Более того, имела место четкая тенденция к уменьшению исходно высоких медианных значений индекса инсулинорезистентности НОМА, что может свидетельствовать о повышении инсулиночувствительности тканей у больных СД после лечения. Были выявлены также положительные изменения в состоянии липидтранспортной функции крови в виде тенденции к увеличению содержания холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови. Существенных изменений содержания калия и мочевины

Таблица 3. Динамика морфофункциональных показателей и индексов эластичности ОСА на фоне комбинированной антигипертензивной терапии (n=46)

Показатель	Исходно	После лечения
Индекс растяжимости ОСА правая, $\times 10^{-3}$ кПа	21,6 $\pm$ 6,0	28,1 $\pm$ 8,3 *
Индекс растяжимости ОСА левая, $\times 10^{-3}$ кПа	21,0 $\pm$ 6,5	27,4 $\pm$ 7,4*
Индекс бета правая	6,7 $\pm$ 2,0	5,9 $\pm$ 1,7
Индекс бета левая	6,9 $\pm$ 2,0	6,0 $\pm$ 1,7*
ТИМ правая, см	0,08 $\pm$ 0,01	0,08 $\pm$ 0,01
ТИМ левая, см	0,09 $\pm$ 0,01	0,09 $\pm$ 0,01
Диаметр систолический ОСА правая, мм	6,5 $\pm$ 0,7	6,4 $\pm$ 0,6
Диаметр диастолический ОСА правая, мм	6,1 $\pm$ 0,7	5,9 $\pm$ 0,6*
Диаметр систолический ОСА левая, мм	6,4 $\pm$ 0,6	6,2 $\pm$ 0,6*
Диаметр диастолический ОСА левая, мм	5,9 $\pm$ 0,6	5,7 $\pm$ 0,6*

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением
ОСА – общая сонная артерия; ТИМ – толщина комплекса «интима-медиа»

кислоты на фоне комбинированной АГТ выявлено не было (табл. 4).

Важно, что эти благоприятные изменения метаболизма реализовались за счет пациентов, получавших «тройную» терапию с включением АК амлодипина. Как следует из табл. 5, на фоне терапии блокаторами РААС в комбинации с индапамидом SR, статистически значимых изменений показателей углеводного и липидного обменов не было, в то время как у пациентов, получавших комбинацию трех препаратов, включая АК, имели место отчетливые положительные метаболические изменения в виде уменьшения уровня HbA_{1c} в сыворотке крови от 8,1 $\pm$ 2,2 до 7,0 $\pm$ 2,3% ($p=0,01$), отношения ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП – от 2,4 $\pm$ 0,9 до 2,3 $\pm$ 1,0 ($p=0,05$) и прироста концентрации ХС-ЛПВП от 1,29 $\pm$ 0,2 до 1,45 $\pm$ 0,3 ммоль/л ($p=0,006$).

Обсуждение

Согласно Рекомендациям по диагностике и лечению АГ, которых мы придерживались в работе, целевой уровень АД у больных СД определен как АД < 130/80 мм рт.ст. [2,3]. АГТ совместно с мероприятиями по изменению образа жизни рекомендовано начинать уже при высоком нормальном уровне АД (130–139/85–89 мм рт.ст.). При анализе результатов исследований ACCORD-BP, ONTARGET, ADVANCE и INVEST отмечено, что наименьшее число сердечно-сосудистых событий среди больных с сочетанием АГ и СД типа 2 регистрировалось при АД 125–139 мм рт.ст., а снижение АД ниже 120 мм рт.ст. не приводило к уменьшению

Таблица 4. Динамика биохимических показателей на фоне комбинированной антигипертензивной терапии (n=46)

Показатель	Исходно	После лечения
Гликемия натощак, ммоль/л	7,3 $\pm$ 1,9	7,3 $\pm$ 1,9
Гликемия постприандиальная, ммоль/л	9,0 $\pm$ 3,3	8,7 $\pm$ 3,0
Инсулин базальный, мкМЕд/мл	11,9 (10,6–17,0)	11,1 (8,2–18,6)
Инсулин постприандиальный, мкМЕд/мл	35,5 (23,0–52,2)	32,9 (19,1–54,8)
С-пептид базальный, мкМЕд/мл	2,8 (2,4–3,5)	2,9 (2,3–4,0)
С-пептид постприандиальный, мкМЕд/мл	7,0 (5,3–9,0)	6,8 (5,1–9,3)
HbA_{1c} , %	7,9 $\pm$ 2,0	7,2 $\pm$ 2,0*
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 $\pm$ 1,0	5,1 $\pm$ 1,2
Триглицериды, ммоль/л	1,9 $\pm$ 0,7	1,8 $\pm$ 0,7
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9 $\pm$ 0,9	2,9 $\pm$ 1,0
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,26 $\pm$ 0,2	1,32 $\pm$ 0,3
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП	2,4 $\pm$ 0,9	2,3 $\pm$ 0,9
Мочевая кислота, мкмоль/л	354,1 $\pm$ 82,7	352,1 $\pm$ 79,6
Калий, ммоль/л	4,4 $\pm$ 0,6	4,3 $\pm$ 0,4
Креатинин, мкмоль/л	72,4 $\pm$ 14,7	71,6 $\pm$ 16,6

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением
ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности

частоты сердечно-сосудистых событий и даже способствовало увеличению числа коронарных катастроф [16–19]. В связи с этим целевым уровнем АД у пациентов с СД следует считать АД < 140–135 мм рт.ст., но не ниже 120 мм рт.ст. Современные стандарты лечения больных СД в США предусматривают необходимость снижения САД до его оптимального уровня (< 130 мм рт.ст.) у большинства пациентов с СД, с возможностью установления более высокой или низкой границы САД в зависимости от исходных клинических данных и ответа на терапию. Целевой уровень ДАД определен как < 80 мм рт.ст. [12].

В реальной клинической практике для контроля АД у пациентов с СД обычно требуется не менее двух антигипертензивных препаратов, поскольку у подавляющего большинства этих пациентов монотерапия не способна обеспечить строгий контроль АД. В 2009 г. опубликованы данные мета-анализа BPLTTC по результатам 42 клинических исследований, в котором на большом клиническом материале (общее количество наблюдений – 10968) были подтверждены преимущества комбинированной АГТ. Сравнение гипотензивного эффекта комбинации любых двух препаратов из классов тиазидных диуретиков, бета-адреноблокаторов (БАБ), ИАПФ и АК с монотерапией показало, что дополнительное снижение АД при назначении комби-

Таблица 5. Динамика биохимических показателей на фоне разных схем комбинированной антигипертензивной терапии

Показатель	Блокатор РААС+индапамид SR (n=26)		Блокатор РААС+индапамид SR + амлодипин (n=20)	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
Гликемия натощак, ммоль/л	7,6±2,0	7,2±1,9	7,3±2,1	7,5±1,9
Гликемия постприандиальная, ммоль/л	9,5±3,5	9,1±3,0	8,6±3,2	8,3±3,1
Инсулин базальный, мкМЕд/мл	11,6 (11,0–16,3)	10,9 (9,2–15,2)	13,7 (9,7–19,1)	13,7 (7,9–19,1)
Инсулин постприандиальный, мкМЕд/мл	37,8 (21,8–52,3)	32,6 (19,8–55,2)	29,5 (23,4–43,7)	32,4 (18,1–39,8)
С-пептид базальный, мкМЕд/мл	2,8 (2,5–3,4)	2,9 (2,3–3,4)	2,9 (2,3–3,8)	3,9 (2,6–4,3)
С-пептид постприандиальный, мкМЕд/мл	7,0 (4,5–8,9)	6,1 (4,3–9,4)	7,7 (5,3–8,9)	6,8 (5,6–7,9)
HbA _{1c} , %	7,9±1,9	7,6±1,8	8,1±2,2	7,0±2,3*
Общий холестерин, ммоль/л	4,9±0,9	4,8±0,9	5,2±1,2	5,5±1,5
Триглицериды, ммоль/л	1,8±0,7	1,8±0,7	2,0±0,7	1,9±0,7
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8±0,8	2,7±0,7	3,0±1,1	3,2±1,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,24±0,3	1,21±0,3	1,29±0,2	1,45±0,3*†
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП	2,4±0,8	2,4±0,8	2,4±0,9	2,3±1,0*
Мочевая кислота, мкмоль/л	352,6±80,7	346,3±91,5	362,4±89,6	363,2±63,7
Калий, ммоль/л	4,6±0,5	4,4±0,4	4,2±0,6	4,2±0,4
Креатинин, мкмоль/л	76,0±13,6	75,0±17,8	67,5±15,0	67,0±14,0

*p<0,05 по сравнению с исходным значением; †p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной подгруппе

нированной терапии приблизительно в 5 раз больше, чем при удвоении дозы одного препарата [20].

Преимущества рациональной комбинированной АГТ у больных СД обусловлены оптимальным снижением АД, увеличением органопротективного потенциала и безопасности лечения, торможением атерогенеза, уменьшением метаболических нарушений и дисфункции почек. Комбинация блокаторов РААС с ди-гидропиридиновыми АК и, при необходимости, с тиазидоподобными/тиазидными диуретиками в метаболически нейтральных дозах является патогенетически обоснованной. Она способствует подавлению избыточной активности РААС, уменьшению задержки натрия и воды в организме и выраженной артериодилатации. По результатам крупных рандомизированных исследований АГТ, основанная на этой комбинации, продемонстрировала высокую антигипертензивную и органопротективную эффективность, способность улучшать кардиоваскулярный прогноз [4–6, 18, 21–22] и преимущества во влиянии на состояние органов-мишеней по сравнению с комбинациями диуретика и БАБ [6], диуретика и ИАПФ [5], несмотря на эквивалентное снижение АД. Преимущества комбинации блокатора РААС и амлодипина при лечении АГ касаются не только ее сбалансированного действия на системную гемодинамику, но и дополнительных эффектов в отношении симпатических нейронов и гладко-мышечных клеток сосудов [8–10], противовоспалительных [11], антиоксидантных, антиатеросклеротических свойств, а также способности снижать центральное давление в аорте [23]. Кроме того, в литературе обсуждаются прямые благоприятные клеточные эффекты этой комбинации, вклю-

чающие уменьшение АТ-1-рецептор-опосредованного освобождения кальция из внутриклеточных депо и ограничение поступления кальция в цитоплазму клеток через L-каналы [9–10].

В нашей работе при ступенчатом назначении препаратов целевых значений САД и ДАД в общей группе пациентов удалось достичь у 86,7%, для чего потребовался прием двух (у 56,5%) или трех (у 30,2%) антигипертензивных препаратов. Это подтверждает необходимость использования у больных СД комбинированного антигипертензивного лечения, что находится в полном соответствии с данными литературы [7, 17, 20, 22]. Нами отмечено также равномерное снижение АД в течение суток, без эпизодов гипотонии. В целом по группе среднесуточный уровень АД после терапии составил 120,1±10/71,7±6,9 мм рт.ст. (Δ–11% для САД и ДАД), продолжительность эпизодов АГ на протяжении суток сократилась в среднем не менее, чем в 4 раза. Достигнутый в нашем исследовании у больных СД целевой уровень АД не сопровождался рефлекторной тахикардией, что свидетельствует об отсутствии активирующего влияния комбинации блокатора РААС и АК на симпатoadреналовую систему и подтверждает существующие на этот счет данные литературы [24].

Даже при наличии АГ 1-й степени для достижения целевого уровня АД у больных СД в половине случаев требовалось назначение третьего антигипертензивного препарата. Для достижения целевого АД у пациентов с исходным САД превышали 150 (офисное) и 134 (СМАД) мм рт.ст. требовалось включение в схему терапии третьего антигипертензивного препарата.

Поскольку метаболические эффекты антигипертензивных препаратов и их комбинаций в условиях инсулинорезистентности способны влиять на прогноз заболевания, оценка влияния этой терапии на состояние углеводного и липидного обменов приобретает особое значение у больных СД. Возникающие под воздействием блокады РААС гемодинамические, нейрогуморальные и метаболические сдвиги способствуют возрастанию инсулиночувствительности тканей и улучшению утилизации глюкозы [25], что продемонстрировано также и для длительной терапии дигидропиридиновыми АК [26]. Мы показали, что на фоне проведения комбинированной АГТ, включающей блокаторы РААС, индапамид SR и амлодипин, существенных изменений содержания калия и мочевой кислоты не происходило. Отмечено улучшение гликемического контроля (в отсутствие изменений сахароснижающей терапии), а также тенденция к возрастанию антиатерогенной фракции холестерина крови и уменьшению степени инсулинорезистентности, определенной по величине индекса НОМА. Интересно, что все эти благоприятные изменения метаболизма реализовались в полной мере за счет подгруппы пациентов, получавших амлодипин в дополнение к блокаторам РААС и индапамиду SR, тогда как в его отсутствие существенных изменений показателей углеводного и липидного обменов у пациентов отмечено не было. Наше наблюдение о синергичности положительных метаболических эффектов блокаторов РААС и амлодипина соответствует существующим представлениям о клинической пользе этой комбинации [27]. Rubio A.F. с соавт. показали, что нормотензивные пациенты СД, получавшие комбинацию ИАПФ и АК с целью нефропротекции, достигали лучшего гликемического контроля, чем такие же пациенты на монотерапии ИАПФ [27].

Мы показали также, что комбинированная АГТ, позволяющая достигнуть целевых значений АД, сопровождалась существенным снижением исходно высокой локальной артериальной жесткости и улучшением морфофункциональных характеристик ОСА. Выявленное нами исходное повышение ригидности артериальной стенки у пациентов с СД является закономерным. Это продемонстрировано для обоих типов диабета во многих исследованиях [28–30] и является отражением так называемой «сосудистой эластической недостаточности». Последняя способна вызвать важные клинические последствия: повысить постнагрузку левого желудочка [31], индуцировать увеличение САД и ПАД [32], а в случае значительной ригидности артериальной стенки способствовать понижению ДАД и ухудшению внутриорганной перфузии [33], а также повреждению ар-

териальной стенки вследствие повышения внутрисосудистого давления, что способствует акселерации атерогенеза [32].

Хорошо известно, что антигипертензивные препараты в разной мере влияют на эластические свойства магистральных артерий, воздействуя на жесткость коллагена и состояние элементов сосудистой стенки. В основе вазопротекторного действия амлодипина лежат его антиоксидантные свойства, способность стимулировать синтез оксида азота и ингибировать пролиферацию гладкомышечных клеток, активность матричной металлопротеиназы-1 и коллагенолитическую активность [8–11]. Антиатеросклеротический эффект АК и их положительное влияние на сосудистый комплайнс убедительно доказаны в крупных клинических исследованиях PREVENT и ELSA [34,35]. В субисследовании ASCOT-CAFÉ комбинированная терапия амлодипином и периндоприлом достоверно улучшала эластичность крупных артерий [36]. На фоне сочетанного приема амлодипина с ИАПФ в существенно большей мере, чем при монотерапии, достигалось снижение сосудистой жесткости [37].

Согласно нашим данным, снижению сосудистой ригидности на фоне комбинированного применения ИАПФ и амлодипина сопутствовало также и уменьшение межинтимального (внутреннего) диаметра ОСА, что отражает, по-видимому, также и уменьшение интерадвентициального (внешнего) диаметра. Этот факт соответствует существующим представлениям о влиянии АГ на процессы ремоделирования сосудистой стенки. Так, установлено, что повышенный уровень АД у этой категории пациентов взаимосвязан с увеличением интерадвентициального диаметра сосуда [38]. Мы полагаем, что достигающееся под влиянием комбинированной АГТ уменьшение внутреннего диаметра ОСА может быть связано, в частности, с тем, что в случае строгого контроля АГ ослабляется истощающее влияние высокого уровня АД, особенно его пульсационного компонента, на такие элементы сосудистой стенки, как коллаген и эластин, что в определенной степени способно приостановить развитие дегенеративных изменений сосудистой стенки и предупредить расширение ее интерадвентициального диаметра [38]. Нельзя исключить, что другим механизмом выявленных нами положительных изменений сосудистого ремоделирования у больных СД является и достигающееся под влиянием комбинированной АГТ улучшение гликемического контроля. Во всяком случае, имеются данные о том, что гипергликемия и гиперинсулинемия более, чем на треть, объясняют возрастание жесткости артерий, ассоциированной с СД [28].

Мы показали, что комбинированная АГТ, основанная на блокаторах РААС, индапамиде SR и амлодипи-

не, обладает приемлемой переносимостью. Действительно, комбинированное использование дигидропиридиновых АК с блокаторами РААС существенно снижает риск развития периферических отеков за счет нормализации внутрикапиллярного давления в артериальном и венозном микроциркуляторном русле [24,39–41]. По данным исследований HAMLET и SOLACE частота развития побочных явлений на фоне комбинированного приема амлодипина и ИАПФ была значительно ниже, чем при монотерапии каждым из препаратов [22,42].

Ограничения исследования

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, мы оценивали значения межинтимального, а не интерадвентициального диаметра ОСА и не измеряли циркулярный стресс стенки, что могло бы уточнить конкретные механизмы и особенности сосудистого ремоделирования в процессе лечения. Во-вторых, настоящее исследование представляет собой субанализ, проведенный в рамках рандомизированного исследования. Для реализации сформулированной нами цели исследования и получения статистически значимых результатов мы объединили пациентов, получавших ИАПФ и АРАII, в общую группу, хотя некоторые различия во влиянии терапии, основанной на этих двух группах препаратов на изучаемые нами параметры, принципиально возможны.

Заключение

Полученные нами данные показывают, что комбинированная терапия, основанная на блокаторе

РААС, тиазидоподобном диуретике и АК, характеризовалась хорошей переносимостью и позволила достичь целевого АД ($<130/80$ мм рт.ст.) у 86,7% больных с сочетанием АГ и СД. При этом она обеспечивала равномерное в течение дневного и ночного периодов снижение среднесуточного АД без рефлекторной тахикардии и эпизодов гипотонии. Установлены конкретные среднесуточные значения АД, соответствующие достижению его целевого уровня по офисным измерениям, а именно: $120,1 \pm 10,0/71,7 \pm 6,9$ мм рт.ст. У большинства пациентов с исходными значениями офисного и среднесуточного САД >150 и >134 мм рт.ст., соответственно, одной лишь комбинации блокатора РААС с тиазидоподобным диуретиком недостаточно для достижения целевого уровня АД, тогда как дополнение терапии АК позволило добиться его оптимального снижения. Проведение комбинированного антигипертензивного лечения по этой схеме сопровождалось благоприятными изменениями морфофункциональных показателей стенки магистральных артерий и ее эластических свойств, а также улучшением гликемического контроля, благоприятной динамикой тканевой инсулиночувствительности и тенденцией к возрастанию уровня антиатерогенной фракции холестерина крови, что реализовалось, главным образом, за счет включения в терапию амлодипина.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2005 Update. Dallas, TX: American Heart Association; 2005.
2. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (fourth revision). *Sistemnye Gipertenzii* 2010; (3): 5–26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; (3): 5–26).
3. 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: 1105–1187.
4. Tatti P., Paahron M., Byington R.P., et al. Outcome results of fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
5. Jamerson K.A., Bakris G.L., Wun C.C., 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(9):793–801.
6. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 366: 895–906.
7. Ruschitzka F.T., Noll G., Luscher T.F. Combination of ACE inhibitors and calcium antagonists: a logical approach. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: S5–16.
8. Izzo J.L., Zion A.S. Combined aliskiren-amlodipine treatment for hypertension in African Americans: clinical science and management issues. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2011; 5(3):169–78.
9. Fernandez S.F., Huang M.H., Davidson B.A., et al. Modulation of angiotensin II responses in sympathetic neurons by cytosolic calcium. *Hypertension* 2003; 41: 56–63.
10. Fernandez S.F., Huang M.H., Davidson B.A. et al. Mechanisms of angiotensin II-mediated decreases in intraneuronal Ca^{2+} in calcium-loaded stellate ganglion neurons. *Hypertension* 2005; 45: 276–282.
11. Siragy H.M., Xue Ch., Webb R.L. Beneficial effects of combined benazepril-amlodipine on cardiac nitric oxide, cGMP, and TNF- α production after cardiac ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 636–642.
12. Standards of medical care in Diabetes – 2010. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2010; 33(Suppl 1): S11–61.
13. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S., et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006) An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 75–80.
14. Hayashi K., Handa H., Nagasaka S., et al. Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *J Biomech* 1980; 13: 175–184.
15. Levy J.C., Mattheus D.R., Hermans M.P. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program (Letter). *Diabetes Care* 1998; 21: 2191–2192.
16. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1575–1585.
17. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559.
18. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. Sophia Zoungas, Anushka Patel, John Chalmers, and ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med* 2010; 363: 1410–1418.
19. Pepine C.J., Handberg-Thurmond E., Marks P. et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an internet – based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. *JACC* 1998; 32: 1228–1237.

20. Wald D.S., Law M., Morris J.K., et al. Combination therapy versus monotherapy in reduction blood pressure: meta-analysis on 11000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
21. Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J., et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *Hypertens* 2001; 19: 303–309.
22. Farsang C. Advantages of lisinopril amlodipine fix combination therapy in hypertension. A comparative study of the efficacy and tolerability of amlodipine 5 mg and lisinopril 10 mg administered separately and in combination in hypertension (HAMLET). *Hypertonia et nephrologia* 2004; 8(2): 72–78.
23. 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: 1033–1041.
24. Chazova I.E., Karpov Yu.A., Vikdorchik A.V. on behalf of the research team. The efficacy and safety of the combination of amlodipine and valsartan in the treatment of hypertension in clinical practice: first results of Russia's observational EKSTRA study. *Sistemnye Gipertenzii* 2010; (2): 18–26. Russian (Чазова И.Е., Карпов Ю.А., Викдорчик А.В. от лица исследовательской группы. Эффективность и безопасность комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: первые результаты российского наблюдательного исследования ЭКСТРА. *Системные Гипертензии* 2010; (2): 18–26).
25. Elliot W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a new work meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–207.
26. Iimura O., Shimamoto K., Masuda A., et al. Effect of calcium channel blocker, manidipine, on insulin sensitivity in essential hypertensives. *J Diabetes Complications* 1995; 9(4): 215–219.
27. Rubio A.F., Arceo A., Vargas O. et al. The effect of trandolapril and its fixed-dose combination with verapamil on proteinuria in normotensive adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1688–1691.
28. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035–2038.
29. Howard G., O'Leary D.H., Zaccaro D. et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93: 1809–1817.
30. Emoto M., Nishizawa Y., Kawagishi T. et al. Stiffness indexes beta of the common carotid and femoral arteries are associated with insulin resistance in NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 1178–1182.
31. Folkow B. Structure and function of the arteries in hypertension. *Am Heart J* 1987; 114: 938–948.
32. Franklin S.S., Khan S.A., Wong N.D. et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999; 100: 354–360.
33. Booth R.F.G., Martin J.F., Honey A.C. et al. Rapid development of atherosclerotic lesions in the rabbit carotid artery induced by perivascular amputation. *Atherosclerosis* 1989; 76: 257–268.
34. Pitt B. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT). *Circulation* 2000; 102: 1503–1510.
35. Zanchetti A., Bond G., Hennig M., et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European lacidipine study on atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422–2427.
36. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006; 113: 466–471.
37. Winer N., Folker A., Murphy J.A. et al. Effect of fixed-dose ACE-inhibitor/calcium channel combination therapy vs. ACE-inhibitor monotherapy on arterial compliance in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Prev Cardiol* 2005; 8: 87–92.
38. Rajala U., Päivänsalo M., Laakso M., et al. Associations of blood pressure with carotid intima-media thickness in elderly Finns with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *Journal of Human Hypertension* 2003; 17: 705–711.
39. Messerli F.H. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4(6): 479–82.
40. Schrader J., Salvetti A., Calvo C., et al. The combination of amlodipine-valsartan 5/160 mg produces less peripheral oedema than amlodipine 10 mg in hypertensive patients not adequately controlled with amlodipine 5 mg. *Int J Clin Pract* 2009; 63(2): 217–225.
41. Fogari R., Zoppi A., Derosa G., et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007; 21(3): 220–224.
42. Messerli F.H., Weir M.R., Neutel J.M. Combination therapy of amlodipine/benazepril versus monotherapy of amlodipine in a practice-based setting. *Am J Hypertens* 2002; 15(6): 550–556.

Поступила: 02.08.2012

Принята в печать: 03.08.2012

РИСК ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ПОСТОЯННОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

И.В. Грайфер^{1*}, Л.Е. Кувшинова², П.В. Долотовская², О.В. Решетько¹, Н.В. Фурман²

¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112

² Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии. 410028, Саратов, ул. Чернышевского, 141

Риск тромбозов и эмболических осложнений и антитромботическая терапия у госпитализированных больных постоянной и рецидивирующей фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике

И.В. Грайфер^{1*}, Л.Е. Кувшинова², П.В. Долотовская², О.В. Решетько¹, Н.В. Фурман²

¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112

² Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии. 410028, Саратов, ул. Чернышевского, 141

Цель. Оценить соответствие проводимой антитромботической терапии (АТТ) при различных формах фибрилляции предсердий (ФП) уровню риска тромбозов и эмболических осложнений (ТЭО), рассчитанного по двум шкалам (CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc), в реальной клинической практике.

Материал и методы. Проведено ретроспективное сплошное исследование 308 историй болезней пациентов, госпитализированных в кардиологические отделения двух многопрофильных стационаров на протяжении года по поводу неклапанной ФП. Оценивали риск тромбозов и эмболических осложнений с использованием шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc и анализировали проводимую АТТ.

Результаты. В изучаемой популяции преобладали больные с высоким риском ТЭО: 77,6% при расчете по CHADS₂ и 91,9% при расчете по CHA₂DS₂-VASc. Умеренный риск ТЭО был определен по шкале CHADS₂ у 17,6% больных, по шкале CHA₂DS₂-VASc у 6,1%. Только 32,2% больных с высоким риском по шкале CHADS₂ и 28,6% больных с высоким риском по шкале CHA₂DS₂-VASc в стационаре получали варфарин. В данной выборке также все больные в группе постоянной формы ФП имели высокий риск ТЭО по обеим шкалам. В группе пароксизмальной/персистирующей ФП высокий риск ТЭО выявлен при использовании шкалы CHA₂DS₂-VASc у 87%, средний риск — у 9,9%, низкий — у 3,1% больных, а при использовании шкалы CHADS₂ — у 64,25%, 28,5% и 7,5% больных, соответственно. Различия по частоте высокого риска среди больных постоянной ФП были статистически незначимы.

В группе высокого риска, рассчитанного по шкале CHA₂DS₂-VASc, противопоказания для приема непероральных антикоагулянтов несколько чаще встречались у больных постоянной ФП [отношение шансов (ОШ) 3,1; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,88–10,7; p>0,05]. Однако, несмотря на это, а также на одинаковый риск ТЭО, у больных с постоянной ФП вероятность назначения варфарина была выше, чем у больных пароксизмальной или персистирующей ФП (ОШ 1,98; 95% ДИ 1,18–3,31), а вероятность назначения ацетилсалициловой кислоты была несколько меньше (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,51–1,32; p>0,05).

Заключение. В реальной клинической практике у больных высокого риска недостаточно часто назначаются пероральные антикоагулянты. Использование шкалы CHA₂DS₂-VASc, по сравнению со шкалой CHADS₂, приводит к достоверному увеличению доли лиц с высоким риском ТЭО за счет уменьшения доли лиц с умеренным риском среди больных постоянной или персистирующей ФП. Использование шкалы CHADS₂ может приводить к занижению риска ТЭО у больных постоянной или персистирующей ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, стратификация риска, тромбозов и эмболические осложнения, антитромботическая терапия

РФК 2012;8(5):675–680

Risk of thromboembolic complications and antithrombotic therapy in in-patients with permanent and recurrent atrial fibrillation in real clinical practice

I.V. Graifer^{1*}, L.E. Kuvshinova², P.V. Dolotovskaya², O.V. Reshet'ko¹, N.V. Furman²

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Bolshaya Kazachia ul. 112, Saratov, 410012 Russia

² Saratov Research Institute for Cardiology, Chernyshevskogo ul. 141, Saratov, 410028 Russia

Aim. To evaluate compliance of ongoing antithrombotic therapy (ATT) in various forms of atrial fibrillation (AF) with the risk level of thromboembolic complications (TEC), calculated with the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scales in real clinical practice.

Material and methods. A retrospective study of hospital records of 308 in-patients admitted to the cardiology departments of two multidisciplinary hospitals during the year because of non-valvular AF. Risk of thromboembolic complications was estimated with the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scales and appointed ATT was analyzed.

Results. Patients with high risk of TEC were predominated in the study population: 77.6% and 91.9% according to CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scales, respectively. Moderate risk was found in 17.6% and 6.1% of patients according to CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scales, respectively. Only 32.2% and 28.6% of patients at high risk according to CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scales, respectively received warfarin in hospital. All patients with permanent AF in this sample had a high risk of TEC according to the both scales. In the group of paroxysmal/persistent AF the high, moderate and low risk of TEC was identified in 87%, 9.9%, and 3.1% of patients, respectively, according to CHA₂DS₂-VASc scale and in 64.25%, 28.5% and 7.5% of patients, respectively, according to CHADS₂ scale. Difference in high-risk patient rate was not significant among patients with permanent AF.

In high risk group contraindications for receiving indirect anticoagulants were more frequent in the group with permanent AF (OR 3.1; 95% CI 0.88–10.7; p>0.05). The probability of warfarin prescription in patients with permanent AF was higher than in patients with paroxysmal or persistent AF (OR 1.98, 95% CI 1.18–3.31), and probability of aspirin prescription was lower (OR 0.82; 95% CI 0.51–1.32; p>0.05).

Conclusion. In real clinical practice oral anticoagulants are prescribed insufficiently in patients at high risk. Usage of CHA₂DS₂-VASc scale compared with usage of CHADS₂ scale, leads to significant increase in the proportion of patients at high risk due to reduction in the proportion of patients with moderate risk in persistent or permanent AF. Usage of CHADS₂ scale can lead to an underestimation of the TEC risk in patients with persistent or permanent AF.

Key words: atrial fibrillation, risk stratification, thromboembolic complications, antithrombotic therapy

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):675–680

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): graifer_irina@mail.ru

Сведения об авторах:

Грайфер Ирина Вячеславовна — аспирант Саратовского НИИ кардиологии

Кувшинова Лидия Евгеньевна — ординатор того же института

Долотовская Полина Владимировна — к.м.н., м.н.с. лаборатории неотложной кардиологии того же института

Решетько Ольга Вилорновна — д.м.н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии СГМУ им. В.И. Разумовского

Фурман Николай Викторович — к.м.н., заведующий лабораторией неотложной кардиологии Саратовского НИИ кардиологии

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная сердечная аритмия. Распространенность ФП в популяции составляет 0,4–2%, и продолжает расти в последние годы, при этом увеличиваясь также и с возрастом пациентов [1–6]. ФП ассоциирована с увеличением риска смерти от всех причин, развитием сердечной недостаточности, тромбоэмболическими событиями, включая инсульт [7–9], который на фоне ФП протекает тяжелее и чаще приводит к смерти [10–14]. ФП увеличивает риск ишемического инсульта в 5 раз среди всех возрастных групп по сравнению с общей популяцией [8, 15–17]. Именно поэтому антитромботическая терапия (АТТ) является одним из основных направлений в лечении ФП, согласно современным российским и зарубежным рекомендациям [1–3].

Определение стратегии АТТ (выбор между применением оральных антикоагулянтов или ацетилсалициловой кислоты) основывается на оценке индивидуального риска развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО), для чего был разработан ряд шкал риска [9]. Наиболее простой и удобной в реальной клинической практике оказалась балльная шкала CHADS₂, разделяющая больных ФП на группы высокого, среднего и низкого риска развития ТЭО [1–3, 9, 17–19]. Однако шкала CHADS₂ не учитывает многие существенные факторы риска инсульта и классифицирует большую часть больных ФП в весьма гетерогенную группу среднего риска (CHADS₂ = 1). Для этой группы долгое время не существовало четких рекомендаций по АТТ, и выбор препарата часто являлся эмпирическим и ложился на плечи лечащего врача, представляя собой актуальную проблему кардиологии. Для данной группы пациентов по результатам различных исследований применение оральных антикоагулянтов (ОАК) имело преимущество перед аспирином по влиянию на частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [1–3, 8, 9, 13, 15, 19]. С другой стороны, среди пациентов, риск ТЭО у которых по данной шкале был оценен как низкий, была отмечена значительная частота тромбоэмболических событий, что демонстрировало недостаточную прогностическую значимость индекса CHADS₂. Все это послужило основанием для поиска моделей с более высокой прогностической точностью. Результатом этого поиска стала модификация шкалы CHADS₂ – индекс CHA₂DS₂–VASc [1–3, 8, 18, 20].

Шкала CHA₂DS₂–VASc имеет большую прогностическую точность по сравнению со шкалой CHADS₂. Среди больных, имеющих сумму баллов по CHADS₂ ≤ 1, уровень риска по шкале CHA₂DS₂–VASc существенно повышался, что значительно расширило показания для применения оральных антикоагулянтов [18–24]. Эти данные легли в основу рекомендаций проводить оценку риска ТЭО с использованием шкалы CHA₂DS₂–VASc при индексе CHADS₂ ≤ 1 [1–3].

Важно отметить, что оценка индивидуального риска ТЭО ни в одной из шкал не включает форму ФП, так как риск развития инсульта и системных эмболий не различается при постоянной, персистирующей или пароксизмальной формах ФП, либо при «субклинической» (бессимптомной) ФП [25–28].

Целью настоящего исследования являлась оценка соответствия проводимой АТТ при различных формах ФП уровню риска ТЭО, рассчитанного по двум шкалам (CHA₂DS₂ и CHA₂DS₂–VASc), в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В ретроспективном сплошном исследовании проведен анализ 308 историй болезни пациентов, последовательно поступавших в отделения неотложной кардиологии двух многопрофильных стационаров города Саратов в течение одного календарного года (с 01.01.2008 г. по 31.12.2009 г.) по поводу неклапанной ФП, зафиксированной на ЭКГ, соответствующих критериями включения/исключения.

Критерий включения: случаи ФП, явившиеся причиной госпитализации.

Критерии исключения:

- случаи ФП, не зафиксированные на ЭКГ;
- случаи ФП, не явившиеся причиной обращения за медицинской помощью, возникшие на фоне острых причин (инфаркт миокарда, миокардит, тромбоэмболия легочной артерии).

В разработанной индивидуальной регистрационной карте отмечались демографические данные пациентов, основной диагноз и его осложнения, сопутствующие заболевания, форма ФП (пароксизмальная, персистирующая, постоянная), тактика антитромботической терапии.

Оценивался риск тромбоэмболических осложнений с использованием шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂–VASc. Согласно стратификации риска, анализировалась проводимая АТТ у больных с постоянной, пароксизмальной и персистирующей формами ФП. Определялось соответствие проводимой АТТ уровню тромбоэмболического риска.

Статистический анализ. Для количественных признаков рассчитаны среднеарифметическое значение ± стандартное отклонение ($M \pm SD$). Результаты анализа качественных дискретных признаков представлены в абсолютных (n – объем анализируемой подгруппы) и относительных (частота признака в %) величинах. Для сопоставления групп по количественным признакам использовался критерий Манна-Уитни, по качественным признакам – точный критерий Фишера. Для изучения взаимосвязи качественных признаков в группах использовались таблицы сопряженности 2×2, определены отношения шансов (ОШ) и 95% доверитель-

ный интервал (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [29, 30].

Результаты

Больные были разделены на 2 группы в зависимости от формы ФП. В одну группу вошли 115 (37,3%) больных, имеющих постоянную форму ФП, в другую группу – 193 (62,7%) пациента с пароксизмальной или персистирующей ФП (табл. 1). Обращает на себя вни-

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики больных фибрилляцией предсердий

Показатель	Постоянная ФП	Пароксизмальная / персистирующая ФП
Мужчины, n (%)	65 (56,5)	114 (59,1)
Средний возраст мужчин, лет	60,4±8,9	59,9±12,2
Женщины	50 (43,5)	79 (40,9)
Средний возраст женщин, лет	67,9±9,5	67,9±10,3
Средний возраст начала аритмии, лет	59,5±11,4	59,8±12,3
Длительность аритмического анамнеза, лет	4,8±3,1	3,8±2,6
ТЭО в анамнезе ¹ , n (%)	12 (10,4)	18 (9,3)
Этиология ФП		
ИБС ² , n (%)	98 (85,2)	149 (77,2)
ИБС + АГ, n (%)	98 (85,2)*	126 (65,3)
ХСН, n (%)	115 (100)*	108 (60,0)
Изолированная АГ, n (%)	4 (3,4)*	40 (20,7)
Заболевания легких ³ , n (%)	19 (16,5)	38 (19,7)
Заболевания щитовидной железы ⁴ , n (%)	0 (0)	6 (3,1)
Идиопатическая форма ФП, n (%)	0 (0)	4 (2,1)
Дилатационная кардиомиопатия, n (%)	13 (11,3)*	0 (0)
Факторы риска		
Ожирение, n (%)	56 (48,7)	67 (34,7)
Возраст > 75 лет, n (%)	19 (16,5)	36 (18,6)
Курение, n (%)	16 (13,9)	35 (18,1)
Сахарный диабет, n (%)	28 (24,3)*	18 (9,3)
ЛП > 4,5 см, n (%)	114 (99,1)*	48 (24,9)
Неревматические клапанные пороки ⁵ , n (%)	27 (23,5)*	34 (17,6)
ФВ ЛЖ < 35%, n (%)	28 (24,4)*	3 (1,6)

¹транзиторная ишемическая атака, инсульт в анамнезе; ²стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда; ³хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма; ⁴аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб; ⁵аортальная недостаточность, митральная недостаточность, аортальный стеноз. ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертония, ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка. * $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы

мание большая частота сочетания ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертонии (АГ), случаев симптомной хронической сердечной недостаточности (ХСН), дилатационной кардиомиопатии в качестве причины развития ФП. Также отмечается большая частота случаев снижения фракции выброса левого желудочка, неревматических пороков сердца и наличия сахарного диабета у больных постоянной ФП, по сравнению с больными рецидивирующей/возвратной ФП, что должно было ассоциироваться и с большим риском ТЭО у этих больных.

На следующем этапе у всех больных был рассчитан уровень риска ТЭО согласно рекомендациям [1–3]. При использовании шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc распределение пациентов по риску ТЭО (низкий = 0 баллов, средний = 1 балл, высокий ≥ 2 балла) выглядело следующим образом (рис. 1).

Все больные с постоянной формой ФП имели высокий риск ТЭО как по шкале CHADS₂ так и CHA₂DS₂-VASc. Высокая вероятность ТЭО, оцененная по совокупности факторов риска с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc, примерно одинаково часто встречалась в группах постоянной и пароксизмальной или персистирующей ФП (100% и 87%, соответственно, $p > 0,05$). Таким образом, вне зависимости от шкалы, на основе которой проводилась стратификация риска, в изучаемой популяции преобладали больные с высоким риском ТЭО.

Использование шкалы CHA₂DS₂-VASc выявило высокий риск ТЭО у большего количества больных, расширив показания для АПТ с использованием ОАК. Тем не менее, только 77 (32,2%) больных, у которых имелись показания к назначению ОАК в соответствии с высоким риском по шкале CHADS₂ (табл. 2) и 81 (28,6%) больных, имевших высокий риск по шкале CHA₂DS₂-VASc (табл. 3) [1–3], в стационаре получали варфарин.

Таблица 2. Проводимая терапия у больных с разным риском ТЭО по шкале CHADS₂ (n=308)

Проводимая терапия	Все пациенты	ПФП	РФП
0 баллов			
АСК, n (%)	14 (100)	0	14 (100)
1 балл			
АСК, n (%)	51 (92,7)	0	51 (92,7)
Варфарин, n (%)	4 (7,3)	0	4 (7,3)
≥2 балла			
Варфарин, n (%)	77 (32,2)	40 (34,7)	37 (29,8)*
АСК, n (%)	151 (63,2)	68 (59,1)	83 (66,9)*
Противопоказания к ОАК, n (%)	11 (4,6)	7 (6,1)	4 (3,2)

РФП – рецидивирующая (возвратная) ФП; ПФП – постоянная ФП.
* $p < 0,05$ – по сравнению с группой ПФП

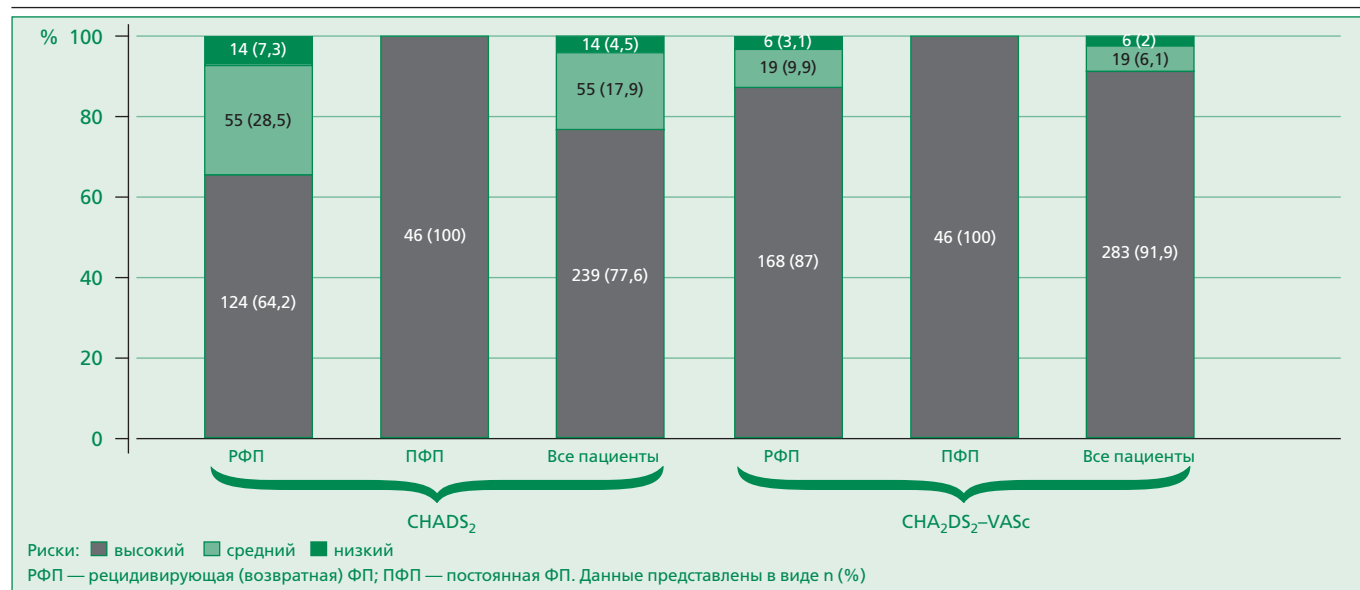


Рисунок 1. Распределение больных ФП по категориям риска ТЭО при использовании шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc

В группе высокого риска, рассчитанного как по шкале CHA₂DS₂-VASc, так и по шкале CHADS₂, противопоказания для приёма непрямых антикоагулянтов несколько чаще встречались у больных постоянной ФП [отношение шансов (ОШ) 3,1; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,88–10,7; $p>0,05$]. Однако, несмотря на это, а также на одинаковый риск ТЭО, у больных постоянной ФП с высоким риском по CHA₂DS₂-VASc вероятность назначения варфарина была выше, чем у больных пароксизмальной или персистирующей ФП (ОШ 1,98; 95% ДИ 1,18–3,31), а вероятность назначения ацетилсалициловой кислоты была меньше (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,51–1,32; $p>0,05$). В группе больных высокого риска ТЭО, рассчитанного по шкале CHADS₂, вероятность назначения как варфарина, так и АСК была значимо выше в случае, если у больного была постоянная форма ФП (соответственно, ОШ 2,25; 95% ДИ 1,33–3,8 и ОШ 1,92; 95% ДИ 1,2–3,06; $p<0,05$) (табл. 3).

Таблица 3. Проводимая терапия у больных с разным риском ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc (n=308)

Проводимая терапия	Все пациенты	ПФП	РФП
0 баллов			
АСК, n (%)	6 (100)	0	6 (100)
1 балл			
АСК, n (%)	19 (100)	0	19 (100)
≥2 балла			
Варфарин, n (%)	81 (28,6)	40 (34,7)	41 (24,4)*
АСК, n (%)	191 (67,5)	68 (59,1)	123 (73,2)
Противопоказания к ОАК, n (%)	11 (3,9)	7 (6,1)	4 (2,4)
РФП — рецидивирующая (возвратная) ФП; ПФП — постоянная ФП.			
* $p<0,05$ — по сравнению с группой ПФП			

Обсуждение

У обследованной популяции пациентов форма ФП не влияла на риск ТЭО: высокий риск ишемического инсульта и системных эмболий одинаково часто существовал как при постоянной, так и при пароксизмальной/персистирующей ФП. При этом не имело значения, по какой из шкал (CHADS₂ или CHA₂DS₂-VASc) осуществлялась стратификация риска, поэтому нам кажется очевидным, что форма ФП не должна влиять на выбор препарата для АТТ, что согласуется с результатами других исследований [26–28] и положениями современных клинических рекомендаций по лечению ФП [1–3].

Несмотря на это, при оценке клинической картины в целом ОАК в реальной клинической практике чаще назначаются больным с постоянной формой ФП, что, вероятно, связано с ложным мнением врачей о более высоком риске инсульта при постоянной ФП, чем при ее приступообразном течении (табл. 1).

Больным, относящимся к группе умеренного риска, для которых выбор препарата для АТТ не строго регламентирован рекомендациями и остаётся на усмотрение лечащего врача, в подавляющем большинстве случаев назначался АСК. Причиной этому, по-видимому, служат трудности, сопряженные с приемом антагонистов витамина К, отсутствием в нашей стране должной организации помощи больным, получающим терапию варфарином (отсутствие специализированных центров, не предусмотренное стандартами оказания медицинской помощи достаточное количество определений МНО при подборе дозы варфарина и контроле терапии, трудноосуществимые визиты ко врачу с целью коррекции дозы препарата).

Только треть пациентов группы высокого риска, у которых имелись очевидные показания к назначению непрямых антикоагулянтов, в стационаре получали вар-

фарин, остальным больным назначалась АСК, что недостаточно для компенсации имеющегося тромбоэмболического риска.

Таким образом, всем пациентам с ФП, имеющим факторы риска тромбоэмболий, при отсутствии противопоказаний была назначена АТТ, однако часто она была не вполне адекватной современным рекомендациям.

Согласно рекомендациям, пациентам группы высокого риска тромбоэмболий (индекс CHADS₂ ≥ 2) показано назначение ОАК, которые имеют доказанные преимущества перед АСК в данной группе [1–3]. При индексе CHADS₂ = 1, когда тактика АТТ четко не определена существующими рекомендациями, от лечащего врача требуется более глубокая оценка риска ИИ с учетом других факторов риска, не входящих в шкалу CHADS₂, а также оценка возможных пользы/риска от применения антикоагулянтов. Использование шкалы CHA₂DS₂–VASc обладает несомненными преимуществами при стратификации тромбоэмболического риска, определяя в группу низкого риска больных с действительно низкой частотой тромбоэмболических событий и существенно сокращая когорту пациентов среднего риска, для которых выбор между АСК и варфарином остается на усмотрение врача и не подчиняется каким-либо унифицированным схемам.

По нашим данным, среди больных, не имеющих по шкале CHADS₂ факторов риска ТЭО, использование усовершенствованной шкалы CHA₂DS₂–VASc позволило выявить значительную долю пациентов высокого риска ТЭО, применение у которых ОАК обладает преимуществами и соизмеримо реальному тромбоэмболическому риску [17–20, 22–24].

Так же, как и по данным зарубежных авторов [19–24, 31], в нашем исследовании использование шкалы CHA₂DS₂–VASc по сравнению с CHADS₂ расширило показания для проведения АТТ с использованием прямых антикоагулянтов и значительно сократило группу умеренного риска ТЭО, с 17,6% при расчете по CHADS₂ до 6,1%.

Заключение

В реальной клинической практике проводимая АТТ не всегда адекватна существующим клиническим рекомендациям и уровню риска ТЭО, что отражается в недостаточно частом назначении ОАК больным высоким риском.

Антикоагулянтная терапия в группе высокого риска ТЭО чаще назначается больным постоянной, чем пароксизмальной или персистирующей формой ФП, что не соответствует современным данным об отсутствии влияния формы ФП на частоту инсульта, об одинаковом риске тромбоэмболий при различных формах ФП, а так же сопоставимому уровню риска ТЭО у этих больных, рассчитанному по шкале CHA₂DS₂–VASc.

Использование шкалы CHA₂DS₂–VASc, по сравнению со шкалой CHADS₂, приводит к достоверному увеличению доли лиц с высоким риском ТЭО за счёт уменьшения доли лиц с умеренным риском среди больных постоянной или персистирующей ФП.

Использование шкалы CHADS₂ может приводить к занижению риска ТЭО у больных постоянной или персистирующей ФП.

Литература

1. National guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Rational Pharmacother Card 2011; 4 (suppl): 1–80. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. РФК 2011; 4 (приложение): 1–80).
2. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europace 2010;12:1360–1420.
3. Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 123:e269–e367.
4. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J 2006;27:949–953.
5. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation 2004;110(9):1042–1046.
6. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation 1998; 98(10):946–952.
7. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. Am J Med 2002;113(5): 359–64.
8. Lip G.Y.H. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. J Thromb Haemost 2011; 9 (Suppl 1): 344–351.
9. Hughes M., Lip G.Y.H., on behalf of the Guideline Development Group for the NICE national clinical guideline for management of atrial fibrillation in primary and secondary care Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: A systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. J Thromb Haemost 2008; 99: 295–304.
10. Dulli D.A., Stanko H., Levine R.L. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. Neuroepidemiology 2003;22:118–123.
11. Lin H.J., Wolf P.A., Kelly-Hayes M. et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. Stroke 1996;27:1760–1764.
12. Nieuwlaet R., Olsson S.B., Lip G.Y. et al. European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2005;26:2422–2434.
13. Veronique L.R., Alan S.G., Donald M.L.-J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics: 2011 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2011;123:e18–e209.
14. Hart R.G., Halperin J.L. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. Stroke 2001;32(3): 803–8.
15. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991;22:983–988.
16. Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001;285:2864–2870.
17. Lip G.Y., Nieuwlaet R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Chest 2010;137:263–272.
18. Lip G.Y.H. Can We Predict Stroke in Atrial Fibrillation? Clin Cardiol 2012;35, S1:21–27.
19. Sandhu R.K., Bakal J.A., Ezekowitz J.A., McAlister F.A. Risk stratification schemes, anticoagulation use and outcomes: the risk-treatment paradox in patients with newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation. Heart 2011 97(24):2046–2050.
20. Olesen J.B., Torp-Pedersen C., Hansen M.L., Lip G.Y. The value of the CHA2DS2–VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0–1: A nationwide cohort study. Thromb Haemost 2012;107(6):1172–1179.
21. Mason P.K.T., Lake D.E.T., DiMarco J.P.T. et al. Impact of the CHA2DS2–VASc Score on Anticoagulation Recommendations for Atrial Fibrillation. The American Journal of Medicine 2012;6(125): 603.e1–603.e6.
22. Olesen J.B., Lip G.Y., Hansen M.L. et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011; 342:d124.
23. Taillandier S., Olesen J.B., Clémenty N. et al. Prognosis in Patients with Atrial Fibrillation and CHA(2)DS(2)–VASc Score = 0 in a Community-Based Cohort Study. J Cardiovasc Electrophysiol 2012; 23(7): 708–13.
24. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2010;31:967–975.
25. Healey J.S., Connolly S.J., Gold M.R. et al. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. N Engl J Med 2012;366:120–129.
26. Hohnloser S.H., Pajitnev D., Pogue, J. et al. Incidence of Stroke in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation in Patients Taking Oral Anticoagulation or Combined Antiplatelet Therapy: An ACTIVE W Substudy. JACC 2007; 50(22): 2156 – 2161.
27. Hart R.G., Pearce L.A., Rothbart R.M. et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol 2000;35(1):183–187.
28. Andersen L.V., Vestergaard P., Deichgraber P., et al. Warfarin for the prevention of systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis. Heart 2008; 94: 1607–1613.
29. Rebrowa O. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. Moscow: Mediasfera; 2002. Russian (Реврова. О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиасфера; 2002).
30. Lang T.A., Secic M. How To Report Statistics in Medicine. Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2011. Russian (Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина; 2011).
31. Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y.H. Evaluation of risk stratification schemes for ischemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. Eur Heart J 2012;33:1500–1510.

Поступила: 13.08.2012

Принята в печать: 02.10.2012

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИС (ЛЮБЕРЕЦКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СМЕРТНОСТИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА). ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

ЧАСТЬ 1. КАК ЛЕЧАТСЯ БОЛЬНЫЕ ПЕРЕД ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, И КАК ЭТО ВЛИЯЕТ НА СМЕРТНОСТЬ В СТАЦИОНАРЕ

С.Ю. Марцевич^{1,2*}, М.Л. Гинзбург³, Н.П. Кутишенко^{1,2}, А.Д. Деев¹, В.П. Смирнов³, Л.Ю. Дроздова¹, Е.В. Даниэльс³, А.В. Фокина³

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ Люберецкая районная больница №2
140006, Люберцы, Октябрьский проспект, 338

Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда, и как это влияет на смертность в стационаре

С.Ю. Марцевич^{1,2*}, М.Л. Гинзбург³, Н.П. Кутишенко^{1,2}, А.Д. Деев¹, В.П. Смирнов³, Л.Ю. Дроздова¹, Е.В. Даниэльс³, А.В. Фокина³

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ Люберецкая районная больница №2. 140006, Люберцы, Октябрьский проспект, 338

Цель. Оценить у пациентов лекарственную терапию, предшествующую развитию острого инфаркта миокарда (ОИМ) и попытаться выявить влияние этой терапии на больничную летальность больных.

Материал и методы. Среди 1133 больных, включенных в регистр ОИМ ЛИС (все случаи ОИМ на территории одного из районов Московской области за 3-х летний период, закончившиеся госпитализацией), проанализирована терапия, получаемая больными перед ОИМ, и оценено влияние каждого конкретного препарата на вероятность смерти во время нахождения в стационаре.

Результаты. Из 1133 больных в стационаре умерли 172 человека (15,2%). Перед госпитализацией β-адреноблокаторы получали 21,4% больных, ингибиторы АПФ — 35,3%, антиагреганты — 15,7%, статины — 1,9%. Отмечено положительное влияние на показатели смертности β-адреноблокаторов [относительный риск (ОР)=0,542; доверительный интервал (ДИ)=0,357–0,824] и ингибиторов АПФ (ОР=0,710; ДИ=0,512–0,986).

Заключение. Значительная часть больных с высоким риском развития ОИМ не получает препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз жизни.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, регистр, предшествующее лечение, госпитальная смертность.

РФК 2012;8(5):681–684

The LIS study (Lyubertsy study of mortality in patients with acute myocardial infarction). Evaluation of the pharmacotherapy. Part 1. Treatment of patients before myocardial infarction and its influence on hospital mortality rate

S.Y. Marceevich^{1,2*}, M.L. Ginzburg³, N.P. Kutishenko^{1,2}, A.D. Deev¹, V.P. Smirnov³, L.Y. Drozdova¹, E.V. Danijel's³, A.V. Fokina³

¹ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul 8-2, Moscow, 119991 Russia

³ Lyubertsy regional hospital №2. Oktyabr'skiy prospekt 6, Lyubertsy, Moscow Region, 140006 Russia

Aim. To assess the patients' pharmacotherapy preceding the acute myocardial infarction (AMI) and to assess the effects of this therapy on hospital mortality.

Material and methods. 1133 patients were enrolled into the LIS AMI register. All these patients experienced AMI leading to hospital admitting in the territory of one of the districts of the Moscow Region during 3 years. The pharmacotherapy that patients received before AMI was analyzed as well as the influence of different drugs on the hospital mortality risk.

Results. 172 of 1133 patients (15.2%) died in hospital. Before admission 21.4% of patients received β-blockers, 35.3% — ACE inhibitors, 15.7% — antiplatelet drugs, 1.9% — statins. Reduction in the hospital mortality rate was shown for β-blockers [relative risk (RR)=0.542, confidence interval (CI) =0.357–0.824] and ACE inhibitors (RR=0.710, CI=0.512–0.986).

Conclusion. A significant part of patients with high risk of AMI does not receive drugs with proven positive effect on the life prognosis.

Key words: acute myocardial infarction, registry, previous treatment, hospital mortality rate.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):681–684

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): smartsevich@gnicpm.ru

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич — д.м.н., проф., руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ; профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Гинзбург Моисей Львович — к.м.н., зав. кардиологическим отделением Люберецкой районной больницы №2; с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Кутишенко Наталья Петровна — д.м.н., зав. лабораторией отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ; профессор кафедры доказательной медицины

Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Деев Александр Дмитриевич — к.ф.-м.н., зав. лабораторией биостатистики ГНИЦ ПМ

Смирнов Владимир Павлович — к.м.н., главный врач Люберецкой районной больницы №2

Дроздова Любовь Юрьевна — к.м.н., н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Даниэльс Елена Викторовна — врач кардиологического отделения Люберецкой районной больницы №2

Фокина Анна Валерьевна — врач того же отделения

Хорошо известно, насколько серьезным осложнением ишемической болезни сердца (ИБС) является острый инфаркт миокарда (ОИМ), и насколько сильно он может осложнить дальнейшее течение заболевания [1–3]. Хорошо известно также и то, что достижения медицинской науки последних десятилетий, во-первых, позволили оценивать вероятность возникновения ОИМ, ориентируясь в первую очередь на наличие так называемых кардиологических факторов риска [1, 3–4]. Во-вторых, современная медицинская наука обладает арсеналом лекарственных препаратов, способных предупредить развитие ОИМ (в первую очередь, за счет воздействия на известные факторы риска) [1, 3–4]. К сожалению, не менее известен и другой факт: значительная часть больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и ОИМ, в частности, этих лекарств по разным причинам не получает [5–7].

Исследование ЛИС, многократно публиковавшееся ранее, ставило, в том числе, задачу анализа реально принимаемых больными ОИМ лекарственных препаратов и попытки оценить влияние этих препаратов на исходы заболевания.

В данной части работы приводится оценка у пациентов терапии, предшествовавшей развитию ОИМ. Кроме того, предпринимается попытка оценить, как принимаемая терапия или ее отсутствие могли повлиять на исходы болезни.

Материал и методы

Дизайн исследования ЛИС и характеристика включенных в него больных была описана ранее [8–9]. Кратко отметим, что в это исследование были включены 1133 больных, госпитализированных в стационары Люберецкого района Московской области за период с 1 января 2005 г. по 31 декабря 2007 г., у которых при госпитализации подтвердился диагноз ОИМ (он был назван референсным ОИМ). Всего в стационаре умерло 172 из 1133 поступивших больных, т.е. больничная летальность составила 15,2%. Из стационаров был выписан 961 больной, которые составили группу пациентов проспективного наблюдения. Все данные, касающиеся анамнеза, диагностики заболевания, назначенного лечения во время референсного ОИМ были получены из историй болезни.

Первичной конечной точкой исследования ЛИС была общая смертность больных. В данной работе делается попытка описать лекарственную терапию, которую получали больные перед развитием ОИМ, и с помощью математических методов оценить ее возможное влияние на показатели больничной летальности.

Статистическая обработка проводилась с использованием системы SAS. Для моделирования выживаемости и определения прогностически значимых показателей использовалась регрессионная модель

пропорционального риска (Кокса), реализованная в процедуре SAS PROC PHREG. Прогностическая значимость влияния конкретных препаратов на показатели смертности выражалась в показателях относительного риска (ОР) и 95%-ных доверительных интервалов (ДИ) и корректировалась в отношении пола и возраста больных.

Результаты

В табл. 1 приводятся основные клиничко-анамнестические характеристики всех 1133 больных, включенных в исследование ЛИС. Значительная часть больных (примерно 2/3) до ОИМ уже страдала ИБС, кроме того, более 20% больных ранее уже переносили ОИМ, т.е. для них референсный ОИМ был повторным. Многие больные имели в анамнезе различные сердечно-сосудистые заболевания (в том числе, мозговой инсульт), а также сахарный диабет.

У определенной части больных (примерно 1/4) в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний не отмечалось, при этом практически все больные имели типичные факторы риска ИБС (часто — по несколько факторов риска): значительная часть пациентов страдала артериальной гипертонией, имела избыточный вес или ожирение, вела малоподвижный образ жизни. Таким образом, очевидно, что развившийся ОИМ практически у всех больных был либо следствием прогрессирования уже имевшихся сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь ИБС, либо следствием влияния многочисленных факторов сердечно-сосудистого риска.

В табл. 2 приводятся сведения о терапии, которую получали больные непосредственно перед референсным ОИМ. Антиагреганты (в первую очередь, аспирин) принимали всего 15,7%, статины — менее 2%. Несколько лучше была ситуация с β -адреноблокаторами (β -АБ; 21,4%) и ингибиторами ангиотензинпревраща-

Таблица 1. Основные клинические характеристики больных перед референсным ОИМ (n=1133)

Заболевание или фактор риска заболевания	n (%)
Был ранее установлен диагноз ИБС	777 (68,6)
Инфаркт миокарда в анамнезе	240 (21,2)
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	103 (9,0)
Мерцательная аритмия	88 (7,8)
Сахарный диабет 2-го типа	202 (17,8)
Артериальная гипертония	866 (76,4)
Курение	327 (28,9)
Гиперхолестеринемия*	391 (34,5)
Ожирение	457 (40,3)
Малоподвижный образ жизни	735 (64,9)
Отрицательные психосоциальные факторы	541 (47,7)
* Данные об уровне холестерина до развития инфаркта миокарда отсутствовали более чем у 1/3 больных	

Таблица 2. Частота применения кардиологических препаратов с доказанным действием у больных непосредственно перед референсным ОИМ (n=1133)

Препарат	n (%)
Диуретики	148 (13,0)
β-адреноблокаторы	243 (21,4)
Ингибиторы АПФ	400 (35,3)
Антагонисты кальция	84 (7,4)
Антиагреганты	178 (15,7)
Статины	22 (2)

щающего фермента (АПФ; 35,3%). Несмотря на то, что у 7,8% больных присутствовала фибрилляция предсердий, непрямые антикоагулянты не получал ни один пациент.

На рис. 1 представлены данные оценки влияния терапии различными группами лекарственных препаратов, предшествовавшей развитию ОИМ, на смертность в стационаре. Две группы препаратов — β-АБ и ингибиторы АПФ достоверно снижали риск смерти [для β-АБ $OR=0,542$ ($p=0,004$); для ингибиторов АПФ $OR=0,710$ ($p=0,04$)].

Обсуждение

В предыдущих публикациях, посвященных исследованию ЛИС, были подробно проанализированы основные анамнестические факторы, связанные со смертью во время ОИМ в стационаре [9]. Напомним, что в первую очередь речь идет о пожилом возрасте больных, малоподвижном образе жизни, неблагоприятных психосоциальных факторах, сахарном диабете 2-го типа, а также ранее перенесенном инфаркте миокарда.

В публикуемой части работы мы предприняли попытку оценить влияние назначавшихся перед ОИМ лекарственных препаратов на показатели больничной ле-

тальности. Однако перед этим мы оценили реальную частоту назначения лекарственных препаратов, в первую очередь тех препаратов, которые могли положительно повлиять на прогноз жизни в конкретной ситуации. Как уже отмечалось, около 2/3 больных перед референсным ОИМ страдали ИБС (часть из них ранее уже перенесла ОИМ), т.е. согласно современным клиническим рекомендациям эти пациенты определенно нуждались в назначении таких препаратов, как антиагреганты и статины, а большая часть из них — в назначении β-АБ и ингибиторов АПФ [1, 3, 10]. Оказалось, однако, что реальная частота использования данных препаратов была прискорбно мала: статины получали менее 2% больных, антиагреганты — около 15%, несколько лучше обстояло дело с назначением β-АБ и ингибиторов АПФ (21,4% и 35,3%, соответственно). Данный факт, по-видимому, объясняется тем, что эти препараты в основном использовались как средство лечения артериальной гипертензии (которая присутствовала более чем у 70% больных), а не в целях вторичной профилактики ИБС. Крайне показательно, что ни один из 88 больных с фибрилляцией предсердий не принимал антикоагулянты.

Возникает естественный вопрос, каким образом в условиях современного здравоохранения могло получиться так, что значительная часть больных ИБС не получает абсолютно необходимых для них лекарственных препаратов. В первую очередь, следует предположить, что дело в не очень высокой квалификации врачей, у которых наблюдались эти больные. Тем более, что ряд недавно проведенных исследований по контролю знаний врачей выявили весьма серьезные дефекты в их подготовке, прежде всего, связанные с областью доказательной медицины [11–13]. Однако, основная причина плохого качества лечения, видимо, заключается совсем в другом. После получения приведенных выше результатов мы провели в тех же самых стацио-

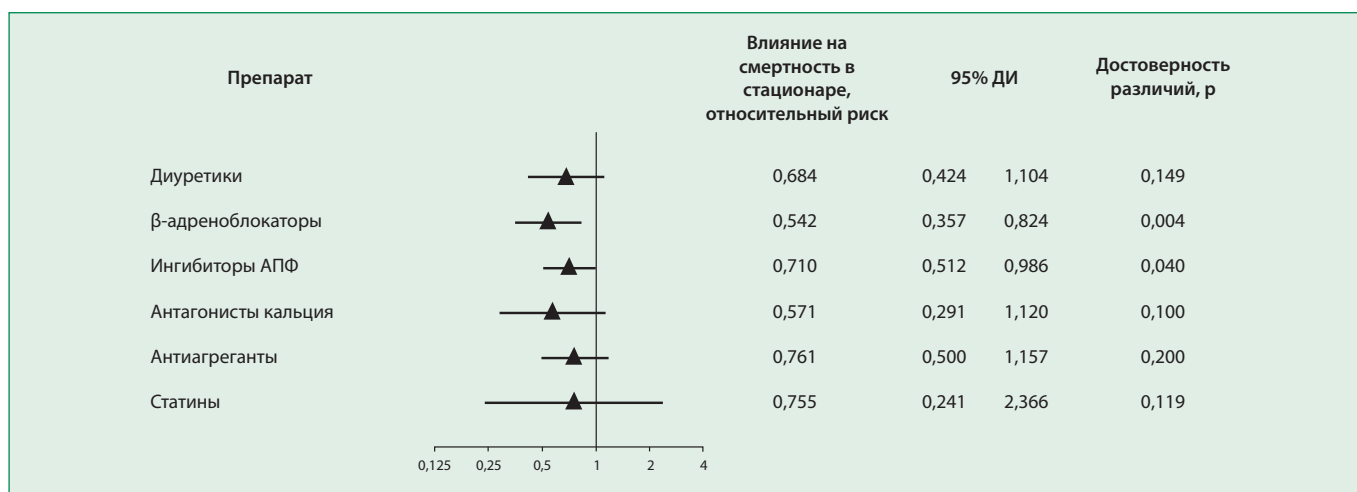


Рисунок 1. Влияние терапии различными группами лекарственных препаратов, предшествовавшей развитию ОИМ, на смертность в стационаре

нарах специальное анкетирование других больных (в 2011–2012 гг.) с ОИМ. Среди 130 опрошенных больных 53% заявили, что они вообще не наблюдались у врачей и даже не обращались к ним перед ОИМ, когда их состояние начало ухудшаться (неопубликованные данные). Таким образом, есть все основания утверждать, что значительная часть больных, реально нуждающихся в медицинской помощи (пациенты либо уже имеющие ИБС, либо с высоким риском развития ИБС), не находятся в сфере внимания (или влияния) практической медицины.

Исследование ЛИС дало возможность косвенно оценить, как прием лекарств (у тех, кто их не принимал) мог бы отразиться на судьбе больных. Как известно, наиболее объективная оценка действия лекарства проводится в рамках так называемых рандомизированных клинических исследований, дающих возможность случайным методом сформировать одинаковые группы больных, получающих и не получающих интересующий исследователя лекарственный препарат. Однако в принципе оценка действия лекарства возможна и в рамках обычной клинической практики, в частности, при использовании регистров (каковым являлось исследование ЛИС). Последнее становится возможным, в первую очередь, тогда, когда в изучаемой выборке часть больных получает, а часть не получает конкретный препарат. Исследование ЛИС предоставило такую возможность, поскольку, как было показано выше, далеко не все больные получали лекарственные препараты, потенциально влияющие на прогноз жизни больного.

Этот анализ показал, что, по крайней мере, две группы препаратов — β -АБ и ингибиторы АПФ — весьма существенно (на 46% и 29%, соответственно) снижали

риск смерти в острой стадии болезни (с учетом поправки на пол и возраст). Можно с определенной степенью точности посчитать, сколько жизней можно было бы спасти, если бы данные препараты принимала существенно большая часть таких больных.

Несколько удивительным может выглядеть факт, что ни статины, ни антиагреганты достоверно не повлияли на риск смерти. Объясняется это, скорее всего, тем, что данные препараты принимала очень небольшая доля больных, и их положительный вклад просто растворился в громадном числе пациентов, их не принимавших.

Заключение

Таким образом, представленная часть исследования ЛИС, анализирувшая лекарственную терапию перед развитием ОИМ, продемонстрировала крайне низкий уровень охвата современными лекарственными препаратами, способными предупредить развитие заболевания и снизить риск его осложнений, в том числе смертельных, нуждающихся в такой терапии пациентов. Причина, по-видимому, заключается в том, что большинство больных просто не находятся в поле зрения практической медицины. Показано, что больные, принимавшие перед ОИМ β -АБ и ингибиторы АПФ, имели значительно меньший риск умереть, чем те, которые эти лекарства не принимали. Нельзя исключить, что столь высокие показатели больничной летальности при ОИМ в нашей стране объясняются низким качеством лечения перед ОИМ.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardisson D., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28(13):1598–1660.
2. Ruda M.Ja., Zysko A.P. Myocardial infarction. M.: Medicina; 1977. Russian (Руда М.Я., Зыско А.П. Инфаркт миокарда. М.: Медицина; 1977).
3. Van de Werf F., Bax J., Betriu A., et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29(23):2909–2945.
4. Perk J., De Backer G., Gohlke H., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2012;33(13):1635–1701.
5. Yusuf S., Islam S., Chow C.K., et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011;378(9798):1231–1243.
6. Kotseva K., Wood D., De Backer G., et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16(2):121–137.
7. Larsen J., Andersen M., Bjerrum L., et al. Insufficient use of lipid-lowering drugs and measurement of serum cholesterol among patients with a history of myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk* 2003;10(1):61–64.
8. Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P. et al. A lyubertsy study of mortality among patients with prior acute myocardial infarction: the first results of the LIS study. *The Clinician* 2011;1:24–27. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и соавт. Люберецкое исследование по изучению смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Первые результаты исследования «ЛИС». *Клиницист* 2011;1:24–27).
9. Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. The LIS study (Lyubertsy mortality study of patients with acute myocardial infarction): a portrait of the patient. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i*

- Profilaktika 2011;10(6):89–93. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., соавт. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2011;10(6):89–93).
10. National guidelines for diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with elevation ST. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2007;6(8) suppl 1: 1–85. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007;6(8) приложение 1: 1–85).
11. Martsevich S.Yu., Drozdova L.Yu., Voronina V.P. Health and education of a physician: two parts of the success. *Rational Pharmacother Cardiol* 2010;6(1):73–76. Russian (Марцевич С.Ю., Воронина В.П., Дроздова Л.Ю. Здоровье и образование врача: две составляющие успеха. *РФК* 2010;6(1):73–76).
12. Martsevich S.Yu., Drozdova L.Yu., Lukina Yu.V. et al. Evaluation by practicing doctors of the modern pharmacotherapy possibilities in patients with ischemic heart disease. Results of doctor interview in Moscow and Voronezh. *Rational Pharmacother Cardiol* 2010;6(2):145–148. Russian (Марцевич С.Ю., Дроздова Л.Ю., Лукина Ю.В., Синягина Н.В., Хелия Т.Г. Как оценивают практические врачи возможности современной медикаментозной терапии больных хронической ишемической болезнью сердца. Результаты опросов в Москве и Воронеже. *РФК* 2010;6(2):145–148).
13. Drozdova L.Yu., Martsevich S.Yu., Voronina V.P. Evaluation of cardiovascular risk factors prevalence and efficacy of their correction in physicians. Estimation of physicians' expertise in up-to-date clinical guidelines. Results of the "Physician's health and education" study. *Rational Pharmacother Cardiol* 2011;7(2):137–144. Russian (Дроздова Л.Ю., Марцевич С.Ю., Воронина В.П. Одновременная оценка распространенности и эффективности коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди врачей и их знания современных клинических рекомендаций. Результаты проекта «Здоровье и образование врача». *РФК* 2011;7(2):137–144).

Поступила: 07.08.2012
Принята в печать: 16.08.2012

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АЛТЕПАЗОЙ И ТЕНЕКТЕПАЗОЙ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Л.А. Бондаренко^{1,2*}, Л.Е. Рудакова¹, Ф.К. Рахматуллов¹, Т.П. Кострикова², И.И. Капустина²

¹ Медицинский институт Пензенского Государственного Университета. 440026, Пенза, ул. Красная, 40

² Городская клиническая больница скорой медицинской помощи им. Г.А.Захарьина. 440026, Пенза, ул. Стасова, 7

Клинические результаты тромболитической терапии алтеплазой и тенектеплазой у больных инфарктом миокарда

Л.А. Бондаренко^{1,2*}, Л.Е. Рудакова¹, Ф.К. Рахматуллов¹, Т.П. Кострикова², И.И. Капустина²

¹ Медицинский институт Пензенского Государственного Университета. 440026, Пенза, ул. Красная, 40

² Городская клиническая больница скорой медицинской помощи им. Г.А.Захарьина. 440026, Пенза, ул. Стасова, 7

Цель. Изучить клинические результаты тромболитической терапии (ТЛТ) с применением тромболитиков — алтеплазы и тенектеплазы у больных инфарктом миокарда (ИМ) с элевацией сегмента ST.

Материал и методы. В исследование включен 181 пациент с ИМ с элевацией сегмента ST. В зависимости от применяемого тромболитика больные были разделены на две группы: больные, получавшие алтеплазу, включены в 1 группу (n=78); получавшие тенектеплазу — во 2 группу (n=52). В 3 группу (n=51) включены больные ИМ с элевацией сегмента ST, которым ТЛТ не проводилась из-за позднего обращения за медицинской помощью или наличия противопоказаний. ТЛТ проводилась как на догоспитальном этапе, так и в условиях стационара. Анализировали время до проведения ТЛТ, клиническое течение ИМ, летальность, осложнения.

Результаты. Время периода боль-ТЛТ составило $2,7 \pm 0,22$ ч. Установлена высокая эффективность указанных тромболитиков у 66% больных. Летальность при проведении ТЛТ составила 6,4–7,7%, без ТЛТ — 24%. Проведение ТЛТ в первые 3 ч от начала инфаркта сопровождалось снижением летальности до 3,4%. Не зафиксировано ни одного случая внутричерепного кровоизлияния и аллергических реакций.

Заключение. ТЛТ алтеплазой и тенектеплазой у больных ИМ с элевацией сегмента ST на ЭКГ в реальной клинической практике характеризовалась высокой эффективностью, снижением показателей госпитальной летальности и малым процентом побочных эффектов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, тромболитическая терапия, алтеплаза, тенектеплаза.

РФК 2012;8(5):685–690

Clinical results of thrombolytic therapy with alteplase and tenecteplase in patients with myocardial infarction

L.A. Bondarenko^{1,2*}, L.E. Rudakova¹, F.K. Rakhmatullov¹, T.P. Kostrikova², I.I. Kapustina²

¹ Medical Institute of Penza State University. Krasnaya ul. 40, Penza, 440026 Russia

² City Emergency Clinical Hospital named after G.A. Zakhar'in. Stasova ul. 7, Penza, 440026 Russia

Aim. To evaluate the clinical results of thrombolytic therapy with thrombolytics (alteplase, tenecteplase) in patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. Patients with STEMI (n=181) included in the study were split into two groups depending on the thrombolytic agent: patients treated with alteplase - group 1 (n=78); patients treated with tenecteplase - group 2 (n=52). Patients with STEMI who had no thrombolysis due to late treatment-seeking or the presence of contraindications were included into the group 3 (n=51). Thrombolysis took place both in pre-hospital and in-hospital period. Time before the thrombolysis, STEMI clinical course, mortality, and complications were analyzed.

Results. The average time pain-thrombolysis was 2.7 ± 0.22 hours. High efficacy of both thrombolytic drugs was proved in the most of patients. Mortality in patients received thrombolysis was 6.4–7.7%; this in patients without thrombolytic therapy — 24%. Thrombolysis performed in the first 3 hours after STEMI onset reduced mortality to 3.4%. No one intracranial hemorrhage or allergic reaction was registered.

Conclusion. Thrombolytic therapy with alteplase and tenecteplase in patients with STEMI in the real clinical practice was high efficient, reduced hospital mortality and induced a few adverse reactions.

Key words: ST segment elevation myocardial infarction, thrombolysis, alteplase, tenecteplase.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):685–690

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kuzenka1@rambler.ru

Введение

Реперфузионная терапия — наиболее эффективный метод для уменьшения риска смерти и других неблагоприятных исходов у больных с остро развившейся стойкой окклюзией коронарных артерий. Последняя приводит к развитию острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST на ЭКГ. Современный подход к лечению указанной категории больных — проведение

тромболитической терапии (ТЛТ) или/и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [1–5].

С учетом невысокой доступности своевременного инвазивного лечения, совершенно очевидно, что для большинства больных в настоящее время ТЛТ является наиболее часто применяемым методом реперфузии миокарда. К преимуществам ТЛТ относят возможность проведения в ранние сроки от начала инфаркта миокарда (ИМ) и относительную простоту исполнения [6–8].

В последние годы созданы новые тромболитические препараты — рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (ТАП) 2 и 3 поколений (алтеплаза, тенектеплаза). Результаты изучения указанных препаратов убедительно свидетельствуют об их преимуществах по таким показателям, как эффективность вследствие фибриноспецифичности и высокой ско-

Сведения об авторах:

Бондаренко Людмила Алексеевна — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Медицинского института ПГУ; заведующая кардиологическим отделением №2 ГКБ СМП им. Г.А.Захарьина

Рудакова Людмила Ефимовна — к.м.н., доцент той же кафедры

Рахматуллов Фагим Касимович — д.м.н., профессор той же кафедры

Кострикова Татьяна Петровна — врач-кардиолог кардиологического отделения №2 ГКБ СМП им. Г.А. Захарьина

Капустина Ирина Ивановна — врач-кардиолог того же отделения

рости тромбозиса, минимальная выраженность системных фибринолитических эффектов, отсутствие антигенных свойств [3, 9]. По данным научных исследований показано, что применение ТАП в первые 5 ч у больных ИМ снижает смертность по сравнению с плацебо на 26% [2, 6, 8, 10]. С учетом выше сказанного, изучение эффективности рекомбинантных тканевых активаторов плазминогена (алтеплаза, тенектеплаза) остается актуальным в настоящее время.

Цель данной работы — изучить клинические результаты тромболитической терапии с применением тромболитиков — алтеплазы и тенектеплазы у больных ИМ с элевацией сегмента ST.

Материал и методы исследования

В исследование включены 181 пациент с ИМ с элевацией сегмента ST, поступивших в экстренном порядке в отделения неотложной кардиологии ГБУЗ ГКБ СМП им. Г.А. Захарьина (Пенза) за период 2008–2010 гг.

Критерии включения: ангинозные боли длительностью более 30 мин в сочетании с элевацией сегмента ST на ЭКГ на 1 мм и более или остро возникшая блокада левой ножки пучка Гиса.

В исследование не включали больных острым ИМ с элевацией сегмента ST, имеющих противопоказания для проведения ТЛТ: ранее перенесенный геморрагический инсульт, ишемический инсульт в течение предшествующих 3 мес, признаки кровотечения или недавнего кровотечения (в предыдущие 2–4 нед) или геморрагического диатеза, обострение язвенной болезни, большое хирургическое вмешательство, существенная травма головы в последние 3 мес, подозрение на расслоение аорты, устойчивая и плохо контролируемая артериальная гипертензия (АД > 180/110 мм рт. ст. в период поступления).

Пациенты, не имеющие противопоказаний для ТЛТ, в зависимости от применяемого тромболитика, были разделены на две группы: 1 группу (n=78) составили пациенты с применением алтеплазы (Актилизе, Boehringer Ingelheim), а 2 группу (n=52) — пациенты с применением тенектеплазы (Метализе, Boehringer Ingelheim). Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту.

3 группа (n=51; 42 мужчины и 9 женщин; средний возраст $56,1 \pm 0,8$ лет) была сформирована из больных ИМ с элевацией сегмента ST, которым ТЛТ не проводилась из-за позднего обращения за медицинской помощью или наличия противопоказаний.

ТАП алтеплаза вводился в дозе 100 мг в течение 90 мин в 3 этапа: внутривенный болюс 15 мг, затем — инфузия 50 мг в течение 30 мин и инфузия 35 мг в течение 60 мин.

Тенектеплаза (рекомбинантный фибрин-специфический активатор плазминогена) вводилась на догоспитальном этапе бригадой скорой медицинской помощи внутривенно болюсом в дозе от 7000 до 10000 ед с учетом массы тела.

ТЛТ проводилась в отделении кардиореанимации под контролем основных гемодинамических показателей и ЭКГ. Базисная терапия включала антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином и низкомолекулярными гепаринами, антитромбоцитарные средства, нитраты, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины.

Для оценки эффективности ТЛТ изучали динамику сегмента ST электрокардиограммы через 90 мин и 24 ч от начала ТЛТ и в течение всего периода стационарного лечения. ТЛТ считали эффективной при регрессе элевации сегмента ST более 50% от исходного через 90 мин [2, 4, 6, 8, 10].

В процессе исследования также анализировали время до проведения ТЛТ, клиническое течение инфаркта миокарда, летальный исход в течение стационарного периода, развитие ишемического или геморрагического инсульта, возникновение кровотечения, других кардиальных осложнений, включая аритмии, рецидивирующий инфаркт.

Нарушения сердечного ритма оценивали с помощью аппарата суточного мониторирования ЭКГ «SHILLER MT-101». Эхокардиографические показатели [конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), фракция выброса (ФВ) и др.] оценивали на аппарате «Filips HD11XE» в В-режиме с использованием цветового и энергетического доплера.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.) с вычислением средних величин, среднего стандартного отклонения, ошибки средней величины и достоверности по t-критерию Стьюдента.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Изучаемая выборка больных состояла из 105 мужчин и 25 женщин в возрасте от 36 до 71 лет ($55 \pm 1,7$ лет). Самыми многочисленными были группы 51–60 и 61–71 год. Среди исследуемых пациентов лица трудоспособного возраста составили 60,6%, из которых каждый второй — работающий.

Инфаркт передней стенки диагностирован у 61 пациента, задне-нижней стенки — у 59, инфаркт, циркулярно захватывающий стенки левого желудочка, — у 10 больных. У каждого четвертого больного в анамнезе был перенесенный ИМ. Артериальную гипертензию имели 59 (45%) пациентов, сахарный диабет — 14 (11%), перенесенное АКШ — 1 больной.

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых больных (n=130)

Показатель	n (%)
Пол	
Мужской	105 (85)
Женский	25 (12)
Возраст	
≤ 40 лет	6 (4)
41–50 лет	18 (14)
51–60 лет	62 (48)
61–71 год	44 (34)
ИМ передней стенки ЛЖ	61 (47)
ИМ заднеинferiorной стенки	59 (45)
ИМ циркулярный ЛЖ	10 (8)
ИМ миокарда в анамнезе	32 (25)
Артериальная гипертензия	59 (45)
Сахарный диабет	14 (11)
Кардиогенный шок, признаки острой сердечной недостаточности	39 (30)
ИМ – инфаркт миокарда	

При поступлении в стационар все больные относились к категории высокого риска: у каждого второго больного сохранялись боли ангинозного характера, у 4 пациентов на догоспитальном этапе отмечена клиническая смерть. У 30% больных были диагностированы кардиогенный шок, острая сердечная недостаточность 2–4 класса (по Killip) и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений по шкале TIMI.

Время от появления симптомов ИМ до начала ТЛТ колебалось от 0,5 до 7 ч. В течение первого «золотого часа» ТЛТ удалось провести у 28 (22%) больных, в течение 2–3 ч – у 61 (47%), 4–6 ч – у 39 (30%), позднее 6 ч – у 2 (1,5%). Среднее время до начала тромболитизиса составило $2,7 \pm 0,2$ ч. В 1 группе время до ТЛТ составило $3,1 \pm 0,6$ ч, во 2 группе – $2,3 \pm 0,2$ ч, то есть экономия времени при догоспитальном ТЛТ составила 48 мин ($p < 0,05$).

В 1 группе эффективный тромболитизис состоялся у 52 (66%) больных. В целом в этой группе отмечен регресс исходной элевации сегмента ST на 42% через 90 мин от начала ТЛТ и на 71% – через 24 ч. Во 2 группе эффективный тромболитизис отмечен у 35 (67%) больных, что сопровождалось снижением сегмента ST от $4,35 \pm 0,48$ мм до $2,3 \pm 0,2$ мм через 90 мин и до $1,1 \pm 0,3$ мм через 24 ч (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, регресс элевации сегмента ST через 90 мин в 1 и 2 группах был значимо более выражен по сравнению с 3 группой. Период формирования отрицательного зубца Т был значимо короче во 2 группе.

У 67 (85,9%) больных 1 группы и 42 (80,8%) больных 2 группы проведение ТЛТ в сочетании с комплексной терапией способствовало быстрому купированию болевого синдрома и стабилизации сердечной гемодинамики, что также свидетельствовало о достижении реперфузии.

Таблица 2. Динамика показателей ЭКГ в сравниваемых группах

Показатель	1 группа (n=78)	2 группа (n=52)	3 группа (n=51)
Элевация ST исходно, мм	$4,28 \pm 0,38$	$4,35 \pm 0,48$	$4,5 \pm 0,41$
Элевация ST через 90 мин, мм	$2,5 \pm 0,37$	$2,3 \pm 0,21$	$4,1 \pm 0,5^{**++}$
Элевация ST через 24 ч, мм	$1,26 \pm 0,33$	$1,1 \pm 0,32$	$3,8 \pm 0,31^{**++}$
Время формирования отрицательного зубца Т, сут	$4,1 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,31^{**}$	$6,8 \pm 0,25^{++}$

** $p < 0,01$ по сравнению с аналогичным показателем 1 группы

++ $p < 0,01$ по сравнению с аналогичным показателем 2 группы

Из 130 больных, включенных в исследование, в период стационарного лечения умерли 9 (6,9%) человек (7 мужчин и 2 женщины) с Q-ИМ преимущественно передней стенки левого желудочка (у 5 больных текущий ИМ был повторным). Средний возраст умерших составил $58,1 \pm 1,3$ лет. В 1 группе умерли 5 (6,4%) больных, во 2 – 4 (7,7%), при этом значимых различий показателей летальности в этих группах не выявлено. В 3 группе из 51 больного умерли 12 (24%) (рис. 1).

Непосредственной причиной смерти больных, получивших ТЛТ, были кардиогенный шок и отек легких ($n=8$), разрыв миокарда с развитием гемотампонады перикарда ($n=1$).

Анализ летальности с учетом времени до начала ТЛТ показал, что из 89 больных, которым тромболитизис был проведен в первые 3 ч от начала развития ИМ, умерло 3 (3,4%) пациента. При ТЛТ, проведенной в более поздние сроки, из 41 пациента умерло 6 (14,6%) (рис. 2).

При анализе осложнений ТЛТ оказалось, что кровотечения зарегистрированы у 5 (3,8%) больных: в 1 группе – у 4 (5,1%), во 2 – у 1 (1,9%) пациентов. Преобладали «малые» кровотечения (из мест пункции, десен, микрогематурия), только в одном случае отмечено кровотечение, для коррекции которого потребовалась гемотрансфузия. При проведении ТЛТ развитие инсульта, гипотензии и аллергических реакций не отмечалось.

В ходе проведения ТЛТ фибрилляция желудочков (ФЖ) выявлена у 9 (7%) пациентов, из них в 1 группе – у 5 (6%), во 2 группе – у 4 (8%) больных. У пяти больных была диагностирована так называемая первичная ФЖ, не связанная с рецидивированием ИМ и сердечной недостаточностью, легко устранимая электроимпульсной терапией. В четырех случаях имела место вто-

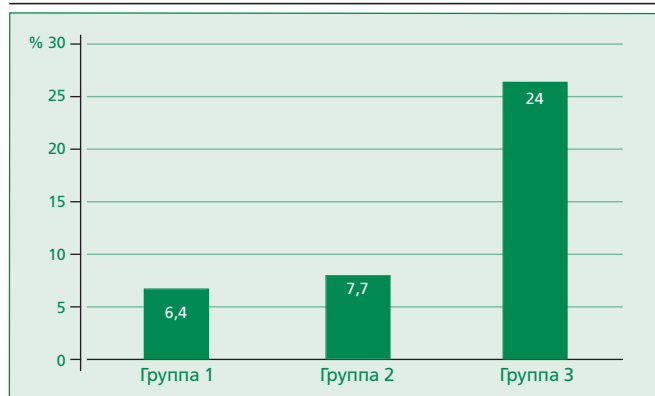


Рисунок 1. Показатели летальности в изучаемых группах

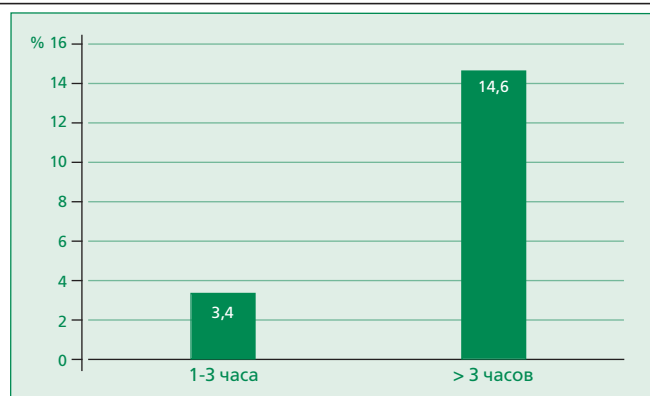


Рисунок 2. Летальность при ТЛТ в зависимости от продолжительности интервала боль-ТЛТ

ричная ФЖ, приведшая к летальному исходу. Среди других аритмий преходящая АВ-блокада I–III степени нами выявлена у двух больных, пароксизмы фибрилляции предсердий — у четырех больных, ускоренный идиовентрикулярный ритм — у 5, желудочковая экстрасистолия — у 27.

С целью предупреждение раннего и позднего ретромбоза мы применяли нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины, фондапаринукс и комбинации антитромбоцитарных препаратов. Рецидивы ИМ диагностированы нами у 18 (13,8%) пациентов, из них — у 13 (16,6%) больных 1 группы и у 5 (9,6%) — 2 группы. Клинически рецидивы ИМ проявлялись ангинозными приступами, аритмией, усугублением сердечной недостаточности, явлениями шока, что значительно утяжеляло течение ИМ и увеличивало сроки лечения в стационаре. Рецидивы ИМ происходили в сроки от 7 до 11 дней от начала инфаркта миокарда. В 3 группе (больные ИМ без ТЛТ) частота рецидивов достоверно не отличалась и составила 15%.

Отсутствие формирования зубца Q на ЭКГ, выявленное у 15 больных, позволяет предположить, что ТЛТ способствовала ограничению зоны некроза. Такой инфаркт миокарда, именуемый в литературе как «прерванный инфаркт», отмечен у 6 (8%) больных 1 группы и у 9 (17%) — 2. Течение инфаркта миокарда у них характеризовалось отсутствием осложнений, быстрым регрессом сегмента ST, ранним формированием отрицательного зубца T, сохраненной ФВ ($60 \pm 1,3\%$ по данным ЭхоКГ). Укорочение периода времени боль-ТЛТ во 2 группе по сравнению с 1 на 48 мин сопровождалось ростом числа прерванных ИМ в 2 раза. У остальных 72 больных 1 группы и 43 пациентов 2 группы, несмотря на «ранние» сроки поступления в стационар, отмечено формирование патологического зубца Q (QS) на ЭКГ.

Анализ данных ЭхоКГ показал, что у всех выживших пациентов, получивших ТЛТ, ФВ была выше 40% ($53,9 \pm 0,7\%$). Клинически это соответствовало ХСН 1–2 ФК. Нарушение геометрии левого желудочка, об-

условленное формированием постинфарктной аневризмы, отмечено у 11 (8,5%) больных. В 3 группе больных ФВ колебалась от 29% до 60% и в среднем составила $41 \pm 1,2\%$.

Обсуждение

Самыми многочисленными в нашем исследовании были группы 51–60 и 61–71 год. По данным литературы показано, что в этом возрастном интервале отмечается высокая заболеваемость инфарктом миокарда.

Известно, что величина спасенного миокарда напрямую зависит от времени, прошедшего с момента возникновения окклюзии до ее разрешения. В многочисленных научных исследованиях было показано, что оптимальное время до начала ТЛТ составляет 0–6 ч. Даже в этом временном отрезке эффект реперфузии проявляется нелинейно, будучи максимальным в течение так называемого «золотого часа», когда удастся спасти 65 жизней из каждой 1000 больных, получивших подобное лечение [1, 2, 3, 9].

Таким образом, время от начала появления симптомов до проведения ТЛТ является важным фактором, определяющим эффективность тромболизиса и достижение реперфузии миокарда.

По нашим результатам время от появления симптомов ИМ до начала ТЛТ колебалось от 0,5 до 7 ч. В 1 группе время до ТЛТ составило $3,1 \pm 0,6$ ч, во 2 группе — $2,3 \pm 0,2$ ч, то есть экономия времени при догоспитальном ТЛТ составила 48 мин. Таким образом, у 2/3 больных тромболизис был осуществлен в первые 3 ч от момента возникновения боли, что соответствует концепции раннего тромболизиса. Выявленные задержки в проведении ТЛТ были связаны с несвоевременным принятием решения вызвать скорую помощь. Время подготовки к введению тромболитиков было сведено к минимуму благодаря четко организованной работе врачей-кардиологов как на догоспитальном этапе, так и в стационаре. Уточнение времени возникновения ИМ, верификация диагноза, выявление противопоказаний к

тромболизису составляли не более 10–15 мин, после чего незамедлительно начиналась ТЛТ.

Наиболее простым и чувствительным из косвенных методов, определяющих эффективность ТЛТ и восстановление перфузии миокарда, является динамика комплекса QRS. При адекватном восстановлении коронарного кровотока наблюдается быстрый регресс элевации сегмента ST в отведениях и формирование отрицательных «коронарных» зубцов T. Известно, что реперфузия считается эффективной при регрессе элевации сегмента ST более 50% от исходной через 90–180 мин. Мы выявили, что в 1 группе эффективный тромболизис состоялся у 52 (66%) больных, во 2 группе — у 35 (67%) больных.

Полученные нами данные об уровне летальности в группах подтверждают известный факт — эффективность ТЛТ напрямую зависит от времени, прошедшего от начала ангинозного приступа до начала реперфузионной терапии.

Известно, что кровотечение является наиболее частым и опасным осложнением ТЛТ. При анализе результатов тромболизиса оказалось, что кровотечения зарегистрированы у 5 больных (3,8%). Невысокую частоту геморрагических осложнений при проведении ТЛТ алтеплазой и тенектеплазой отмечали и другие исследователи. Эти данные подтверждают результаты экспериментальных исследований о высокой специфичности указанных тромболитиков к фибрину тромба [4, 10, 11]. Явлений непереносимости препаратов не отмечено, что подтверждает отсутствие у них иммуногенности и антигенности.

Появление нарушений сердечного ритма в ходе ТЛТ свидетельствует в большинстве случаев о реканализации коронарной артерии и эффективности тромболизиса. Однако необходимо признать, что отличить аритмии, непосредственно связанные с реперфузией миокарда, от аритмий, возникающих вследствие ишемии миокарда, довольно сложно. В основе развития реперфузионных аритмий лежат сложные механизмы: образование свободных радикалов кислорода в ишемизированной ткани («кислородный парадокс»), избыточное поступление ионов кальция из экстрацеллюлярного пространства внутрь кардиомиоцитов («кальциевый парадокс») и др. Все это придает миокарду электрическую нестабильность, приводящую к развитию аритмий. Зачастую реперфузионные аритмии не представляют ни лечебной, ни диагностической

проблемы, но в некоторых случаях могут быть жизнеугрожающими. В ходе проведения ТЛТ у 9 (7%) пациентов выявлена ФЖ, в четырех случаях (вторичная ФЖ) приведшая к летальному исходу. По данным литературы эффективность электрической кардиоверсии при вторичной фибрилляции желудочков невелика, а 30-дневная летальность может достигать 40–50% [2, 11, 14].

Известно, что, несмотря на проведение тромболитической терапии, сохраняется высокий риск ретромбоза и реокклюзии, частота последних нередко достигает 10–12% [6, 10, 12, 13]. С целью предупреждения раннего и позднего ретромбоза назначается антитромботическая терапия.

У 72 больных, несмотря на «ранние» сроки поступления в стационар, отмечено формирование патологического зубца Q (QS) на ЭКГ. Можно предположить, что время, прошедшее от начала болевого приступа до ТЛТ, у этих пациентов было в действительности несколько больше того, которое они сообщали.

Известно, что своевременная реперфузия миокарда также препятствует постинфарктному ремоделированию левого желудочка, способствует улучшению прогноза жизни больных [1, 2, 15].

Заключение

Таким образом, тромболитическая терапия алтеплазой и тенектеплазой у больных ИМ с элевацией сегмента ST на ЭКГ в реальной клинической практике характеризовалась высокой эффективностью, снижением показателей госпитальной летальности и малым процентом побочных эффектов. Поскольку применение первичной ангиопластики пока ограничено реальной доступностью специализированной кардиохирургической помощи для большинства больных, особенно в ближайшие часы инфаркта миокарда, ТЛТ остается ведущим методом реперфузии миокарда. Поэтому использование высокоэффективных и безопасных тромболитиков (алтеплаза и тенектеплаза) при условии их максимально раннего применения играет важную роль в профилактике ремоделирования левого желудочка и улучшении ближайшего и отдаленного прогноза больных ИМ.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. Shpektor A.V., Vasil'eva E.Iu., Artamonov V.G. et al. Combined reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Kardiologiya* 2007; 47(6): 27–30. Russian (Шпектор А.В., Васильева Е.Ю., Артамонов В.Г. и др. Комбинированная реперфузия у больных острым инфарктом миокарда. *Кардиология* 2007; 47 (6): 27–30).
2. Yavelov I.S. Thrombolysis in myocardial infarction: is to know the practitioner. *Trudnyy Patsient* 2011; 9 (1): 7–13. Russian (Явелов И.С. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда: что надо знать практикующему врачу. *Трудный пациент* 2011; 9 (1): 7–13).
3. Poponina T.M., Poponina Yu.S., Vasil'ev A.G. The risks and benefits of reperfusion strategies in the treatment of patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal* 2010; (5): 103–113. Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Васильев А.Г. Риск и выгода реперфузионных стратегий в лечении больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский Кардиологический Журнал* 2010; (5): 103–113.
4. Ioseliani D.G., El'kis I.S., Solov'ev O.P. et al. Combination of prehospital systemic thrombolytic therapy with endovascular procedures in the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Kardiologiya* 2005; 45(3): 4–9. Russian (Иоселиани Д.Г., Элькис И.С., Соловьев О.П. и др. Комбинация эндovasкулярных процедур и догоспитальной системной тромболитической терапии при лечении больных острым инфарктом миокарда. *Кардиология* 2005; (3): 4–9).
5. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 337: 1118–1123.
6. Dovgalevskiy P.Ya., Furman N.V., Dovgalevskiy Ya.P. The efficacy and safety of thrombolytic therapy of myocardial infarction with ST-segment elevation by tenecteplase in actual clinical practice. *Skoraya Meditsinskaya Pomoshch'* 2009; (3): 43–49. Russian (Довгалеvский П.Я., Фурман Н.В., Довгалеvский Я.П. Эффективность и безопасность тромболитической терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST тенектеплазой в реальной клинической практике. *Скорая Медицинская Помощь* 2009; (3): 43–49).
7. Yavelov I.S. The use of tenecteplase in acute myocardial infarction. *Kardiologiya* 2007; 47(1): 37–46. Russian (Явелов И.С. Применение тенектеплазы при остром инфаркте миокарда. *Кардиология* 2007; 47(1): 37–46).
8. Shostak N.A., Konstantinova E.V. Alteplase administration in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction in typical clinical practice. *Kardiologiya* 2005; 45(9): 26–8. Russian (Шостак Н.А., Константинова Е.В. Применение альтеплазы у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ в типичной клинической практике. *Кардиология* 2005; 45(9): 26–28).
9. Demidova M.M., Tikhonenko V.M., Burova N.N. Assessment of the state of a patient with acute coronary syndrome during thrombolytic therapy with the use of multichannel ECG-monitoring. *Kardiologiya* 2009; 49(7–8): 25–31. Russian (Демидова М.М., Тихоненко В.М., Бурова Н.Н. Оценка состояния больного острым коронарным синдромом при проведении тромболитической терапии с использованием 12-ти канального мониторинга электрокардиограммы. *Кардиология* 2009; 49(7): 25–31).
10. The TIMI Research Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I Findings. *N Engl J Med* 1985; 312: 932–936.
11. Verstraete M., Bernard R., Bory M. et al. Randomised trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. Report from the European Cooperative Study Group for Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator. *Lancet* 1985; 13: 842–848.
12. Yavelov I.S. The role of low molecular weight heparin with thrombolytic therapy in patients with myocardial infarction. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2009; 8 (6): 111–122. Russian (Явелов И.С. Роль низкомолекулярных гепаринов при тромболитической терапии у больных инфарктом миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8 (6): 111–122).
13. Panchenko E.P. Thrombolytic agents in the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Atmosfera*. *Kardiologiya* 2001; (1): 16–20. Russian (Панченко Е.П. Тромболитические препараты в лечении больных острым инфарктом миокарда. *Атмосфера. Кардиология* 2001; (1): 16–20).
14. Dolzhenko M.N., Dovganich N.V. Reperfusion arrhythmias: a new look at an old problem. *Medititsina Neotlozhnykh Sostoyaniy* 2008; 3 (16): 43–47. Russian (Долженко М.Н., Довганич Н.В. Реперфузионные аритмии: новый взгляд на старую проблему. *Медицина Неотложных Состояний* 2008; 3 (16): 43–47).
15. Furman N.V., Dovgalevskiy Ya.P., Shchetinkina I.N. Early reperfusion and aborted myocardial infarction. *Kardiologiya* 2009; 49(11): 89–92. Russian (Фурман Н.В., Довгалеvский Я.П., Щетинкина И.Н. Ранняя реперфузия и прерванный инфаркт миокарда. *Кардиология* 2009; (11): 89–92).

Поступила: 25.09.2012

Принята в печать: 16.10.2012



МЕТАЛИЗЕ® СПАСАЕТ БОЛЬШЕ ЖИЗНЕЙ^{1,2}

- ✓ В любом месте
- ✓ В любых условиях
- ✓ В любое время



МЕТАЛИЗЕ® (тенектеплаза) – ТРОМБОЛИТИК №1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В США И ЕВРОПЕ³

- ☑ Позволяет начать лечение инфаркта миокарда
НА ОДИН ЧАС РАНЬШЕ⁴
- ☑ **БОЛЕЕ 25% ПРЕРВАННЫХ ИНФАРКТОВ**
при применении в течение первого часа⁵



1. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Circulation 2003; 108: 135-42.
2. Danchin N et al. Circulation 2004; 110: 1909-1915.
3. Acute Coronary Syndrome, Cardium Study. 2010 Decision Resources, Inc.
4. Morrison et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA 2000; 283: 2686-92.
5. Verheugt et al. Eur Heart J 2006; 27: 901-904.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

- Журнал ВНОК, 6 выпусков в год
- Результаты оригинальных исследований, лекции, обзоры, анализ клинической практики
- Публикация рекомендаций Европейского общества кардиологов
- Рецензирование, многоступенчатое редактирование
- Публикация лучших статей номера на русском и английском языках
- Включен в перечень ВАК
- Сотрудничество с JACC

**Теперь
в EMBASE**

Представлен в EMBASE, DOAJ, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory
и Российском индексе научного цитирования

www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com

РФК

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РОЗУВАСТАТИНА В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ СТАТИНАМИ

А.Н. Мешков*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Гиполипидемическая эффективность розувастатина в сравнении с другими статинами

А.Н. Мешков*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Дана оценка гиполипидемического действия розувастатина и представлены основные результаты изучения эффективности терапии розувастатином в сравнении с другими статинами, полученные в контролируемых клинических исследованиях, таких как COMETS, LUNAR, MERCURY-I, SOLAR, STELLAR, входящих в программу GALAXY.

Ключевые слова: статины, розувастатин, рандомизированные контролируемые исследования.

РФК 2012;8(5):691-693

Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin compared with other statins

A.N. Meshkov*

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Assessment of lipid-lowering effect of rosuvastatin is presented, as well as the main results of the study of rosuvastatin therapy efficacy, in comparison with other statins, received in controlled clinical trials of the GALAXY program: COMETS, LUNAR, MERCURY-I, SOLAR, STELLAR.

Key words: statins, rosuvastatin, randomized controlled study.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):691-693

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): meshkov@cardio.ru

Введение

В крупных эпидемиологических исследованиях показано, что гиперхолестеринемия (ГХС) является одним из основных факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2], а коррекция гиперхолестеринемии посредством приема ингибиторов ГМГ-коА редуктазы (статинов) как для первичной, так и для вторичной профилактики ИБС существенно снижает частоту осложнений и смерти от данного заболевания [3–5]. При этом, чем ниже уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) крови, тем ниже риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, рост которых отмечен в России в первую декаду XXI века. Показатель стандартизованной смертности от ССЗ в России в настоящее время составляет 900 на 100 тыс. населения для мужчин и 600 — для женщин, что в 2,5–3 раза превышает аналогичный показатель в странах Западной Европы и Северной Америки. Гиперхолестеринемия среди лиц старше 50 лет определяется у 75 % [6,7]. Проведенные в РФ исследования показали низкий процент достижения целевых уровней ХС ЛПНП среди пациентов, получающих статины, несмотря на наличие в арсенале врачей современных гиполипидемических препаратов [8,9]. Одним из объяснений данного факта является назначения врачами начальных доз статинов из-за опасения развития побочных эффектов. В этой связи целесообразно рекомендовать врачам применять статин с наиболее сильным гиполипидемическим эффектом — розувастатин. В РФ на сегодняшний день зарегистрированы несколько

препаратов розувастатина: помимо оригинального — Крестор (Astra-Zeneca, Германия), имеются дженерики — Мертенил (Гедеон Рихтер, Венгрия) и Розулип (ОАО Фармацевтический завод ЭГИС, Венгрия). Данный обзор посвящен сравнительной оценке гиполипидемического действия розувастатина в сравнении с другими статинами. Показано, что применение розувастатина для снижения уровней ХС ЛПНП у больных с дислипидемией более эффективно, чем терапия другими статинами. Даже начальная доза розувастатина может снижать уровень ХС ЛПНП больше, чем симвастатин и правастатин в максимальных дозах. Так же анализ клинических исследований показывает, что пациенты, получающие розувастатин, чаще достигают целевых значений ХС ЛПНП.

Эффективность терапии розувастатином

Эффективность терапии розувастатином в сравнении с другими статинами хорошо изучена в контролируемых клинических исследованиях, таких как Comets, Lunar, Mercury-I, Solar, Stellar, входящих в программу GALAXY. В целом у больных, принимавших розувастатин, по сравнению с больными, применявшими другие статины (аторвастатин, симвастатин, флувастатин, правастатин) отмечалось значимо более выраженное снижение уровня общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ), повышение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), а также достижение целевых показателей ХС ЛПНП у большего процента больных [10].

COMETS (Comparative study with rosuvastatin in subjects with MEtabolic Syndrome)

COMETS — 18-недельное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование розувастатина и

Сведения об авторе:

Мешков Алексей Николаевич — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики ГНИЦ ПМ

аторвастатина в дозе 10 мг/сут (с повышением дозы до 20 мг/сут через 6 нед терапии) у пациентов с метаболическим синдромом, повышенным уровнем ХС ЛПНП и 10-летним риском сердечно-сосудистых событий >10%. В исследование участвовал 401 пациент. В группе приема розувастатина по 10 и 20 мг/сут, аторвастатина по 10 и 20 мг/сут, а также плацебо и розувастатина по 20 мг/сут полностью прекратили прием препарата 8 (4,8%), 8 (5,1%) и 4 (5,1%) больных, соответственно. Соблюдение предписанного режима терапии было достаточно полным во всех группах (96,3%; 95,9% и 94,6% в группе розувастатина по 10 и 20 мг/сут, аторвастатина по 10 и 20 мг/сут, а также плацебо и розувастатина по 20 мг/сут, соответственно). Применение розувастатина по сравнению с аторвастатином приводило к значимо более выраженному снижению концентрации ХС ЛПНП в крови через 6 нед от начала приема начальных доз розувастатина и аторвастатина по 10 мг/сут (41,7% и 35,7%, соответственно; $p<0,001$). Прием розувастатина по 10 мг/сут по сравнению с плацебо приводил к значимо более выраженному снижению концентрации ХС ЛПНП в крови (на 42,7% и 0,03%, соответственно; $p<0,001$). Через 12 нед в целом у больных, принимавших розувастатин, по сравнению с больными, применявшими аторвастатин, отмечалось значимо более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП (на 48,9% и 42,5%, соответственно; $p<0,001$). Прием розувастатина по сравнению с аторвастатином и плацебо сопровождался достижением желаемого уровня ХС ЛПНП, указанного в Европейских рекомендациях (1998) у большего числа больных через 6 нед (у 79%, 71% и 3% больных, соответственно) [11].

LUNAR (Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome)

LUNAR — 12-недельное рандомизированное контролируемое открытое исследование по сравнению эффективности розувастатина и аторвастатина в отношении снижения ХС ЛПНП у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Взрослые пациенты с ИБС, госпитализированные по поводу ОКС в первые 48 часов после появления первых симптомов ($n=825$), рандомизировались к открытому лечению розувастатином 20 мг, розувастатином — 40 мг или аторвастатином — 80 мг 1 раз в сут на протяжении 12 нед. Пациентов обследовали через 2, 6, и 12 нед. Первичной конечной точкой была эффективность лечения в отношении усредненного снижения ХС ЛПНП через 6 и 12 нед. Эффективность розувастатина 40 мг в отношении снижения ХС ЛПНП была значимо выше, чем аторвастатина 80 мг (уменьшение на 46,8% по сравнению с 42,7%; $p=0,02$). Снижение ХС ЛПНП розувастатином в дозе 20 мг/сут было таким же, как и аторвастатином 80 мг/сут.

Увеличение ХС ЛПВП было значимо большим при применении розувастатина в дозах 40 мг (11,9%; $p<0,001$) и 20 мг (9,7%; $p<0,01$), чем при применении аторвастатина в дозе 80 мг (5,6%). Результаты исследования LUNAR показывают, что у пациентов с ОКС розувастатин в дозе 40 мг/сут более эффективно снижал ХС ЛПНП и увеличивал ХС ЛПВП, чем аторвастатин в дозе 80 мг/сут [12].

MERCURY I (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy)

MERCURY I — 16-недельное открытое рандомизированное исследование эффективности (% достижения целевого уровня ХС ЛПНП по Европейским рекомендациям и рекомендациям NCEP ATP III) розувастатина в дозах 10–20 мг/сут у пациентов, получавших правастатин, аторвастатин и симвастатин в часто используемых дозировках. Это исследование состояло из двух 8-недельных периодов. На 1 этапе в течение 8 нед оценивалась эффективность и безопасность лечения розувастатином 10 мг в сравнении с аторвастатином 10 мг и 20 мг, симвастатином 20 мг и правастатином 40 мг. Во втором периоде (вторые 8 нед) пациенты либо переключались на прием розувастатина, либо продолжали прием промежуточной терапии (терапия 1-го периода). Всего было включено 3140 пациентов. Первичная конечная точка [% достижения целевого уровня ХС-ЛПНП по критериям Европейского общества (<3 ммоль/л/116мг/дл)] — к 16 нед лечения была достигнута в 86% случаев лечения розувастатином 10 мг и в 80% случаев лечения аторвастатином 10 мг ($p<0,05$). Одной из вторичных точек был % достижения целевого уровня (критерии NCEP-ATP-III) к 16 нед. При приеме розувастатина 10 мг целевого уровня (критерии NCEP-ATP-III <100 мг/дл) достигло 79% пациентов, а на дозе аторвастатина 10 мг — 69% ($p<0,001$). Аналогичная картина для суточной дозы в 20 мг. Розувастатин в дозе 10 мг (стартовая доза) продемонстрировал в сравнении с аторвастатином, симвастатином и правастатином больший клинический эффект в достижении целевого уровня ХС ЛПНП (критерий NCEP-ATP-III и Европейские критерии) в ходе 16-недельного лечения [13].

SOLAR (Satisfying optimal LDL-C ATP III goals with rosuvastatin)

SOLAR — 12-недельное рандомизированное открытое мультицентровое сравнительное исследование эффективности терапии тремя статинами: розувастатином, аторвастатином и симвастатином у больных высокого риска развития ИБС. В исследование было включено 1632 пациента. В течение первых 6 нед оценивалась эффективность и безопасность лечения розувастатином 10 мг в сравнении с аторвастатином 10 мг и симвастатином 20 мг. Во вторые 6 нед у пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП ($<2,6$ ммоль/л) проводили удвое-

ние дозы. Спустя 12 нед 76% пациентов, принимавших розувастатин, достигли целевого уровня ХС ЛПНП по сравнению с 58% и 53% пациентов, получавших аторвастатин и симвастатин, соответственно ($p < 0,001$). В целом, розувастатин продемонстрировал в сравнении с аторвастатином и симвастатином больший клинический эффект в достижении целевого уровня ХС ЛПНП (критерий NCEP-ATP-III) в ходе 12-недельного лечения [14].

STELLAR (Statin therapies for elevated lipid levels compared across doses to rosuvastatin)

STELLAR — 6-недельное мультицентровое рандомизированное открытое сравнительное исследование эффективности розувастатина в разных дозировках в сравнении с аторвастатином, правастатином и симвастатином. После диетологического вводного 6-недельного периода 2431 пациент с гиперхолестеринемией были случайным образом распределены на группы розувастатина (10, 20, 40 или 80 мг/сут), аторвастатина (10, 20, 40 или 80 мг/сут), симвастатина (10, 20, 40 или 80 мг/сут) и правастатина (10, 20 или 40 мг/сут). Розувастатин в дозе 40 мг снижал уровень ХС ЛПНП на 55%, аторвастатин в дозе 80 мг — на 50%, симвастатин в дозе 40 мг — на 47% и правастатин в дозе 40 мг — на 29%. В среднем снижение ХС ЛПНП при приеме розувастатина составляло 52–63% для доз 10–40 мг, соответственно. В дозе 40 мг розувастатин снижал содержание ТГ на 34% и повышал уровень ХС ЛПВП на 10%, т.е. превосходил по этим показателям все другие статины. Целевые показатели ХС ЛПНП согласно NCEP ATP III были достигнуты у 82–89% пациентов группы розувастатина (10–40 мг/сут) и у 69–85% пациентов группы аторвастатина (10–80 мг/сут). Одновременно было отмечено, что розувастатин в стартовой дозе 10 мг эффективнее снижает уровень ХС ЛПНП, чем

правастатин в дозе 40 мг, симвастатин в дозе 80 мг, а в дозе 20 мг/сут розувастатин эффективнее снижает уровень ХС ЛПНП, чем аторвастатин, симвастатин и правастатин в максимальных дозах [15].

Заключение

В заключение, можно отметить, что применение розувастатина для снижения уровней ХС ЛПНП у больных с дислипидемией более эффективно, чем терапия другими статинами. Даже начальная доза розувастатина может снижать уровень ХС-ЛПНП больше, чем симвастатин и правастатин в максимальных дозах. Также анализ клинических исследований показывает, что пациенты, получающие розувастатин, чаще достигают целевых значений ХС ЛПНП.

В Российской Федерации на сегодняшний день зарегистрированы несколько препаратов розувастатина, и практическому врачу приходится выбирать препарат, руководствуясь принципом цена/качество. В 2009 г. было проведено рандомизированное слепое перекрестное исследование биоэквивалентности препарата Розулип оригинальному препарату Исследовательской лабораторией Algorithm Pharma Inc., Quebec, Canada (код исследования MC-0129, Algorithm Pharma Inc., Quebec, Canada, 2009). По результатам исследования был сделан вывод, что Розулип полностью биоэквивалентен оригинальному препарату по всем фармакокинетическим параметрам. Таким образом, Розулип является доступным аналогом оригинального розувастатина (Крестор) и его можно рекомендовать для широкого применения с целью первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Конфликт интересов. Автор не сообщил об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

- Kannel W.B. Contributions of the Framingham Study to the conquest of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1109–1112.
- Wilson P.W.F., D'Agostino R.B., Levy D., et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97(18): 1837–47.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
- Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moyi L.A., et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 336: 1001–1009.
- Downs J.R., Clearfield M., Weis S., et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
- Combating major diseases in Europe — current problems and their solutions WHO Fact Sheet WHO EURO / 03/06. Available at: <http://www.med.by/who/2006/fs0306r.pdf>. Date of access: 10/10/2012. Russian (Борьба с основными болезнями в Европе — актуальные проблемы и пути их решения ВОЗ, Факты и цифры ЕРБ ВОЗ/03/06. Доступно на: <http://www.med.by/who/2006/fs0306r.pdf>. Дата доступа: 10/10/2012).
- Kharchenko V.I., Kakorina E.P., Koryakin M.V. et al. Mortality from cardiovascular diseases in Russia and developed countries. The need to strengthen cardiac services and modernization of medical statistics in the Russian Federation. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* 2005; (2): 3–9. Харченко В.И., Каторина Е.П., Корякин М.В. и соавт. Смертность от болезней системы кровообращения в России и экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации. *Российский Кардиологический Журнал* 2005; (2): 3–9.
- Boitsov S., Khomitskaya Y.U.V. Results of centralized pan-Russian survey on the undertreatment of hypercholesterolemia (CEPHEUS). *Eur Heart J* 2012; 33 (Abstract Supplement): 451.
- Oganov R.G., Kukharchuk V.V., Arutyunov G. et al. The continuing violations of lipid profile in patients with dyslipidemia treated with statins in clinical practice in the Russian Federation (the Russian part of the study DYSIS). *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2012; 11(4) 99–108. Russian (Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2012; 11(4) 99–108).
- Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5(2): 177–93.
- Stalenhoef A.F., Ballantyne C.M., Sarti C., et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Eur Heart J* 2005; 26(24): 2664–72.
- Pitt B., Loscalzo J., Moryak J., et al. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR study). *Am J Cardiol* 2005; 7(4): 430–8.
- Stender S., Schuster H., Barter P., et al. Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY I trial. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(4): 430–8.
- Insull W. Jr., Ghali J.K., Hassman D.R., et al.; SOLAR Study Group. Achieving low-density lipoprotein cholesterol goals in high-risk patients in managed care: comparison of rosuvastatin, atorvastatin, and simvastatin in the SOLAR trial. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(5): 543–50.
- McKenney J.M., Jones P.H., Adamczyk M.A., et al. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(8): 689–98.

Поступила: 08.10.2012
Принята в печать: 08.10.2012

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВРОЖДЕННОГО СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

А.А. Чернова*, С.Ю. Никулина, А.В. Гульбис

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660022, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Генетические аспекты врожденного синдрома удлиненного интервала QT

А.А. Чернова*, С.Ю. Никулина, А.В. Гульбис

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660022, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Описаны проявления и клинические варианты синдрома удлиненного QT, представлена молекулярно-генетическая диагностика данного кардиологического синдрома и подходы к ведению таких больных.

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT, синдром Джервелла-Ланге-Нильсена, синдром Романо-Уорда, молекулярная диагностика.

РФК 2012;8(5):694-698

Genetic aspects of congenital long QT syndrome

A.A. Chernova*, S.Yu. Nikulina, A.V. Gul'bis

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

The main symptoms and clinical types of long QT syndrome are described. Molecular genetic diagnostics and updated approaches to the management of patients with long QT syndrome are presented.

Key words: long QT syndrome, Jervell and Lange-Nielsen syndrome, Romano-Ward syndrome, molecular diagnostics.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):694-698

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): anechkachernova@yandex.ru

Введение

Генетические факторы играют важную роль в патогенезе значительного количества болезней. По данным проекта расшифровки генома человека в организме существует около 350000 генов, изменения каждого из которых могут быть причиной патологического состояния. В последние годы прогресс в молекулярной биологии и геномной инженерии позволил клиницистам на новом уровне подойти к изучению молекулярных механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе нарушений ритма сердца [1].

В настоящее время идентифицированы гены, функция которых имеет непосредственное отношение к процессам, происходящим в миокарде человека [2].

Таким образом, генетически детерминированные нарушения ритма сердца ответственны за большую часть случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) у лиц как в отсутствие, так и при наличии структурной патологии сердца. Эти заболевания и синдромы, как правило, манифестируют в молодом возрасте и имеют определенные фенотипические и генотипические черты [3].

Целью настоящего обзора было представить возможности молекулярно-генетической диагностики синдрома удлиненного интервала QT на основе анализа отечественной и зарубежной литературы.

Сведения об авторах:

Чернова Анна Александровна — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1 КрасГМУ

Никулина Светлана Юрьевна — д.м.н., профессор, заведующая той же кафедрой

Гульбис Алина Владимировна — клинический ординатор той же кафедры

Электрофизиологические аспекты

Интервал QT (рис. 1) отражает продолжительность общей электрической активности желудочков, включая как деполяризацию, так и реполяризацию, а его удлинение — замедленную и асинхронную реполяризацию миокарда желудочков. Длительность интервала QT в норме изменяется в зависимости от частоты сердечных сокращений [4].

В последние годы в клинической кардиологии проблема удлинения интервала QT привлекает к себе пристальное внимание отечественных и зарубежных исследователей как фактор, приводящий к внезапной смерти. Установлено, что как врожденные, так и приобретенные формы удлинения интервала QT являются предикторами фатальных нарушений ритма, которые, в свою очередь, приводят к внезапной смерти больных.

Синдром удлиненного интервала QT (Long QT, LQT) характеризуется наличием удлиненного интервала QT (QT скорректированный — $QT_c > 460$ мс), синкопальных атак и случаев внезапной смерти вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии (torsades de pointes — типа «пируэт») и фибрилляции желудочков [5].

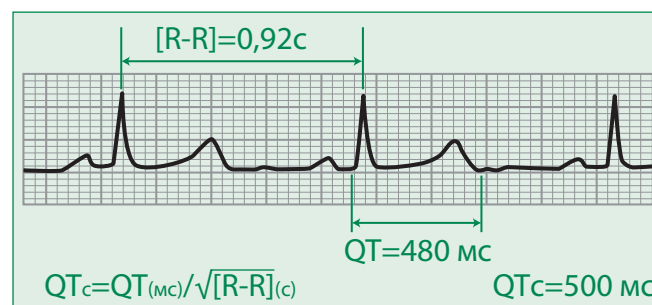


Рисунок 1. Интервал QT на ЭКГ

Таблица 1. Молекулярно-генетические варианты синдромов удлиненного интервала QT

Генетический вариант	Локус хромосомы	Ген/белковый продукт	Изменение ионного тока
Синдром Джервелла-Ланге-Нильсена			
JLN1	11p15.5	KCNQ1/ α	снижение I_{Ks}
JLN2	21q22.1	KCNE1/ β	снижение I_{Ks}
Синдром Романо-Уорда			
LQT1	11p15.5	KCNQ1/ α	снижение I_{Ks}
LQT2	7q35-36	KCNH2/ α	снижение I_{Kr}
LQT3	3p21-p24	SCN5A/ α	повышение I_{Na}
LQT4	4q25-q27	ANKB/анкирин B	снижение I_{Na} , I_{K} снижение I_{Ncx}
LQT5	21q22.1	KCNE1/ β	снижение I_{Ks}
LQT6	21q22.1	KCNE2/ β	снижение I_{Kr}
LQT9	3p25	CAV3/кавеолин 3	повышение I_{Na}
LQT10	11q23.3	SCN4B/ $\beta 4$	повышение I_{Na}
LQT11	7q21-22	AKAP9/Yotiao	снижение I_{Ks}
LQT12	20q11.2	SNTA1/синтропин	повышение I_{Na}
I_{Ks} – медленный калиевый ток задержанного выпрямления; I_{Kr} – быстрый калиевый ток задержанного выпрямления; I_{Na} – натриевый ток; $I_{Na, K}$ – натриево-калиевый ток			

Распространенность синдрома в популяции составляет 1:2500–1:5000 при пенетрантности до 90% [6].

Синдром LQT служит уникальной моделью для изучения всех первичных электрических заболеваний сердца, влияния различных средовых факторов на генетически обусловленные изменения электрофизиологических свойств миокарда, а также влияния пола и возраста на риск внезапной сердечной смерти.

Генетическая основа и клинические варианты

Генетическая природа LQT впервые идентифицирована Keating M. с соавт. в 1991 г. [7]. В настоящее время мутации, объясняющие механизм аритмогенеза при синдроме LQT, выявляются в 75% клинически подтвержденных случаев [6]. Таким образом, генетическая гетерогенность синдрома до настоящего времени еще не полностью изучена. Трудности диагностики синдрома обусловлены неспецифической клинической картиной заболевания (сходство с эпилепсией), невозможностью диагностировать синдром в отсутствие данных ЭКГ и высокой частотой скрытой формы, при которой диагностика возможна только при помощи молекулярно-генетического анализа.

Клинически LQT синдром разделяют на аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы наследования.

Аутосомно-рецессивная форма – синдром Джервелла-Ланге-Нильсена (Jervell-Lange-Nielsen, JLN) – была открыта в 1957 г. Синдром Джервелла-Ланге-Нильсена является одной из самых тяжелых клинических форм синдрома LQT. Она встречается редко (с частотой 1:25000), а удлинение интервала QT и риск ВСС

вследствие развития жизнеопасных аритмий ассоциируются не только с удлинением интервала QT и синкопальными состояниями, но и с врожденной глухонемой [8].

Большинство случаев обусловлено мутациями в гене KCNQ1 и KCNE1 (табл. 1). По данным наиболее полного описания Schwartz P. с соавт., включающего, в том числе и российские данные, у 15% больных развиваются кардиогенные синкопе уже в течение первого года жизни, у 50% – в течение первых 3-х лет жизни и практически у 90% – в возрасте до 18 лет [8].

Значительно более распространена аутосомно-доминантная форма – синдром Романо-Уорда, которая описана в 1963 г. Romano C. и соавт. [9] и в 1964 г. Ward O. [10], и имеет изолированный «сердечный» фенотип [6]. Популяционная частота данной формы составляет 1:10 000 и 1:15 000, а пенетрантность – 0,9.

По данным самого большого проспективного исследования синдрома «International LQTS Registry» в 57% случаях внезапная смерть наступает в возрасте до 20 лет [11].

За развитие данного синдрома отвечают несколько генов. Соответственно, патологии в определенных генах выделяют генетические варианты синдрома LQT (табл. 1).

Причиной наследственных нарушений ритма сердца считают аномалии следующих основных классов белков: сократительных и цитоскелетных; ионных каналов и межклеточных контактов; трансмембранных переносчиков, а также их модуляторов [12]. В норме потенциал действия кардиомиоцитов характеризуется активацией потенциал-зависимых ионных каналов, деполяризующих мембрану с последующей активацией выходящих реполяризующих токов.

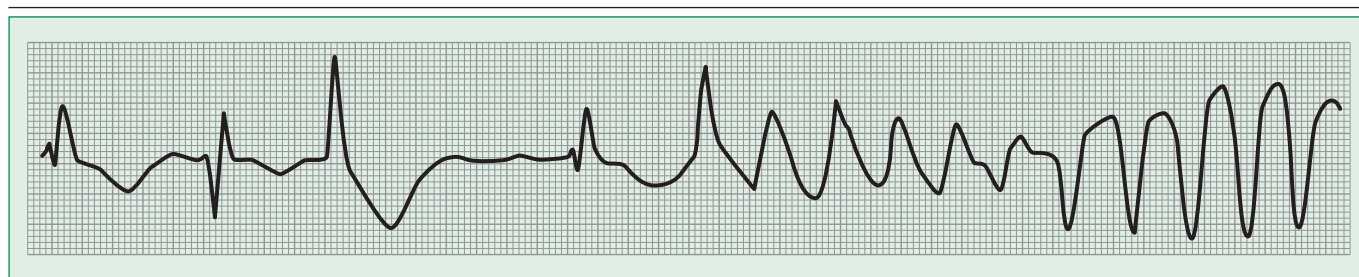


Рисунок 2. Желудочковая тахикардия типа «пируэт»

В результате указанных генных мутаций развивается дисфункция ионных каналов, что приводит к увеличению времени общей электрической активности желудочков и удлинению интервала QT на ЭКГ [13].

Основным клиническим проявлением синдрома LQT являются приступы потери сознания, обусловленные рецидивами желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» (рис. 2).

Тахикардия типа «пируэт» характеризуется на ЭКГ изменением направления, формы и амплитуды основных зубцов комплекса QRST на противоположное в одном и том же отведении. ЧСС при этом колеблется от 150 до 250 в мин [14].

Диагноз основывается на анализе предшествующей истории синкопальных эпизодов, семейном анамнезе (подтвержденные случаи синдрома LQT и/или случаи внезапной сердечной смерти в семье в возрасте менее 40 лет), оценке специфических ЭКГ проявлений.

В 1985 г. Schwartz P.J. предложил набор диагностических критериев врожденных форм синдрома LQT [15]:

1. «Большие» критерии: а) удлинение интервала QT ($QT_c > 0,44$ с.); б) наличие в анамнезе эпизодов потери сознания; в) наличие синдрома LQT у членов семьи.

2. «Малые» критерии: а) врожденная нейросенсорная глухота; б) эпизоды альтернации зубца T; в) медленный сердечный ритм (у детей); г) патологическая желудочковая реполяризация.

Диагноз может быть поставлен при наличии 2 больших или 1 большого и 2 малых критериев.

Еще до получения доказательства генетической природы заболевания были выделены четыре варианта клинического течения: 1) синкопальный с удлинением интервала QT, 2) бессинкопальный с удлинением интервала QT, 3) синкопальный с нормальной продолжительностью интервала QT и 4) немая (латентная) форма [16].

Частота и количество синкопе являются критериями тяжести заболевания, однако, обращает на себя внимание тот факт, что смерть может наступить и во время первого приступа потери сознания. Это диктует необходимость определения степени риска внезапной сердечной смерти у больных как с синкопальной, так и с бессинкопальной формами синдрома.

Проведены исследования по выявлению характерной ЭКГ-картины при различных генетических вариантах синдрома LQT. Установлено, что для LQT1 характерен уширенный зубец T, для LQT2 — низкоамплитудный и

Таблица 2. Сравнительная клинко-электрокардиографическая характеристика наиболее распространенных вариантов LQT

Параметр	Вариант/Ген		
	LQT1/KCNQ1	LQT2/KCNH2	LQT3/SCN5A
Эффект мутации на ионный ток	Снижение тока I_{Ks}	Снижение тока I_{Kr}	Усиление плато I_{Na}
Факторы, провоцирующие жизнеопасные нарушения ритма сердца	Эмоциональный или физический стресс, плавание	Резкий звуковой сигнал, эмоциональный или физический стресс	На фоне брадикардии (в покое или во сне)
Особенности реполяризации на синусовом ритме	Широкая, симметричная T волна	Низкая амплитуда волны T, двуфазная волна T	Удлинённый изоэлектрический сегмент ST
Наличие пауз ритма при индукции жизнеопасных нарушений ритма сердца	Нет	Характерны	Нет
Динамика QT_c на нагрузке	Удлинение (нарушение адаптации к ЧСС)	Укорочение (нормальная динамика)	Значительное укорочение
Динамика QT_c при введении АПП I класса	Нет	Нет	Укорочение
Эффективность терапии β -адреноблокаторами	Есть, более 80%	Есть, около 50%	Не известно

двугорбый зубец Т (чаще в левых грудных отведениях), для LQT3 — удлинение интервала QT при нормальном зубце Т [7].

В последние годы исследованы корреляции между выраженностью фенотипических проявлений при синдроме LQT и генетическими вариантами синдрома. Выявлены специфические ЭКГ-фенотипы, характерные для основных молекулярно-генетических вариантов — LQT1, LQT2 и LQT3, на долю которых приходится до 90% от всех генетически подтвержденных случаев (табл. 2) [17].

Основы ведения пациентов

В настоящее время на основании клинко-электрокардиографического анализа возможно предположить вероятность одного из трех наиболее изученных и распространенных генетических вариантов синдрома (LQT1, LQT2, LQT3). Это позволяет еще до получения результатов молекулярно-генетического исследования принять решение о патогенетической терапии [6, 11].

Лечение больных с синдромом LQT заключается в максимальном исключении триггеров жизнеугрожающих аритмий, специфических для каждого пациента, а также исключении препаратов, способных удлинять интервал QT. Обязательно длительное (пожизненное) назначение антиаритмического препарата. Препаратом выбора является β -адреноблокатор. Данная группа препаратов особенно эффективна при LQT1 (81%), при котором риск ВСС напрямую связан с реакцией на симпатическую стимуляцию. При LQT2 и LQT3 β -адреноблокаторы менее эффективны (53% и 50%, соответственно) [18]. Хороший эффект достигается при добавлении к лечению пациентов с синдромом LQT3 мексилетина (антиаритмический препарат IB класса) — блокатора натриевых каналов.

Даже при наличии клинических критериев заболевания генетическое исследование пациентов с синдромом LQT будет целесообразно для определения стратегии ведения пациентов с различными вариантами мутаций.

В случае неэффективности медикаментозной терапии (чаще при LQT2 и LQT3 [19]) прибегают к хирургическим методам лечения. Долгое время использовалась левосторонняя шейно-грудная симпатэктомия.

Однако данный метод давал высокую эффективность только в ранние послеоперационные сроки, но, в свою очередь, приводил к большому проценту рецидивов в отдаленный период, что было связано с возрастанием чувствительности β -адренорецепторного аппарата [20].

Альтернативным методом, который применяется в настоящее время при устойчивости к медикаментозному лечению синдрома LQT, является имплантация таким больным электрокардиостимулятора, работающего в режимах AAIR, VVIR, DDDR [19, 21–23], или кардиовертера-дефибрилятора [24]. Показанием к имплантации электрокардиостимулятора является выраженная брадикардия в период между приступами, чаще при синдроме LQT 3-го типа [25].

Кардиовертеры-дефибрилляторы используют у пациентов с высоким риском внезапной смерти, особенно при указании в анамнезе на фибрилляцию желудочков. После его имплантации риск внезапной смерти при тяжелом течении LQT снижался до 1–5% [26].

Прогноз при синдроме LQT неблагоприятный. Больные часто умирают во время приступов вследствие фибрилляции желудочков или асистолии. При врожденном синдроме LQT у детей в пубертатном периоде течение заболевания усугубляется, а у взрослых заболевание протекает более благоприятно, приступы наблюдаются значительно реже [27].

15-летняя выживаемость пациентов, не получавших лечение при синдроме Романо-Уорда, составляет 45% [28]. Частота ВСС при врожденном синдроме LQT достигает 73% [29] (20% в первый год после первого эпизода потери сознания и около 50% — в течение 10 лет [13]).

Заключение

Таким образом, спустя почти столетия с момента первого описания синдрома LQT, данная патология по-прежнему представляет весьма сложную и актуальную кардиологическую проблему, требующую своего решения.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

- Shkol'nikova M.A. Primary electrical heart disease as a cause of sudden death. *Doktor.ru* 2008; (3): 25–32. Russian (Школьникова М.А. Первичные электрические заболевания сердца как причина внезапной смерти. *Доктор.ру* 2008; (3): 25–32).
- Georgijevic M.L. Molecular genetics in the hereditary form of long QT syndrome. *Med Pregl* 2000; 53(1–2): 51–54.
- Shkol'nikova M.A., Kharlap M.S., Il'darova R.A. Genetically determined disorders of heart rhythm. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal* 2011; 87(1): 8–25. Russian (Школьникова М.А., Харлап М.С., Ильдарова Р.А., Генетически детерминированные нарушения ритма сердца. *Российский Кардиологический Журнал* 2011; 87(1): 8–25).
- Vatutin N.T., Keting E.V., Kalinkana N.V., et al. QT interval dispersion: the current state of the problem. *Ukrainskiy Kardiologicheskii Zhurnal* 2000; (1–2): 92–97. Russian (Ватулин Н.Т., Кетинг Е.В., Калинкана Н.В., и др. Дисперсия интервала QT: современное состояние проблемы. *Украинский кардиологический журнал* 2000; (1–2): 92–97).
- Shul'man V.A., Nikulina S.Yu., Matyushin G.V., Kuzhel' D.A. Genealogy and Genetics of cardiac arrhythmias. *Krasnoyarsk: Sirius*; 2005. Russian (Шульман В.А., Никулина С.Ю., Матюшин Г.В., Кужель Д.А. Генеалогия и генетика сердечных аритмий. Красноярск: Сириус; 2005).
- Crotti L., Celano G., Dagradi F., Schwartz P.J. Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3:18.
- Shkol'nikova M.A. Long QT syndrome. Moscow: Medpraktika; 2001. Russian (Школьникова М.А., Синдром удлиненного интервала QT. М.: Медпрактика; 2001).
- Schwartz P.J., Spazzolini C., Crotti L., et al. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. Natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation* 2006; 113: 783–790.
- Rolf S., Bruns H.-J., Wicher T., et al. The ajmaline challenge in Brugada syndrome: diagnostic impact, safety and recommended protocol. *Eur Heart J* 2003; 24: 1104–1112.
- Wang D.W., Viswanathan P.C., Balser J.R., et al. Clinical, Genetic and Biophysical Characterization of SCN5A Mutations Associated with Atrioventricular Conduction Block. *Circulation* 2002; 105: 341–6.
- Zareba W., Moss A.J., Schwartz P.J. et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. *International Long-QT Syndrome Registry Research Group. N Engl J Med* 1998; 339(14): 960–5.
- Antzelevitch C., Burashnikov A. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Card Electrophysiol Clin* 2011; 3(1): 23–45.
- Ol'binskaya L.I., Ignatenko S.B. Long QT syndrome. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 1999; (5): 44–46. Russian (Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Синдром удлиненного интервала QT. *Клиническая Фармакология и Терапия* 1999; (5): 44–46).
- Kechker M.I. Guide to Clinical Electrocardiography. M.: Insayt; 2000. Russian (Кечкер М.И. Руководство по клинической электрокардиографии. М.: Инсайт; 2000).
- Schwartz P.J., Priori S.G., Cerrone M., et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long QT syndrome. *Circulation* 2004; 109: 1826–1833.
- Shkol'nikova M.A., Chuprova S.N. Clinical and genetic polymorphism of the hereditary syndrome extended interval QT, the risk factors of syncope and sudden death. *Vestnik aritmologii* 2002; 26: 35–42. Russian (Школьникова М.А., Чупрова С.Н. Клинический и генетический полиморфизм наследственного синдрома удлиненного интервала QT, факторы риска синкопе и внезапной смерти. *Вестник аритмологии* 2002; 26: 35–42).
- Shkol'nikova M.A., Makarov L.M., Berezniatskaya V.V., Kalinin L.A. Life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death in children. *Vestnik aritmologii* 2000; 18: 57–58. Russian (Школьникова М.А., Макаров Л.М., Березницкая В.В., Калинин Л.А. Жизнеугрожающие аритмии и внезапная сердечная смерть у детей. *Вестник аритмологии* 2000; 18: 57–58).
- Sauer A., Moss A., McNitt S., et al. Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 329–337.
- Viskin S., Fish R. Prevention of ventricular arrhythmias in the congenital long QT syndrome. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2(6): 492–497.
- Strutynskiy A.V., Baranov A.P., Banzelyuk E.N., Glazunov A.B. Pathophysiological basis arrhythmology. *Lechebnoe Delo* 2009; (2): 69–74. Russian (Струтынский А.В., Баранов А.П., Банзельюк Е.Н., Глазунов А.Б. Патофизиологические основы аритмологии. *Лечебное Дело* 2009; (2): 69–74).
- Shlant R.K., Aleksander R.V., Faster V. Clinical Cardiology. SPb.: Nevskiy Dialekt; 2002. Russian (Шлант Р.К., Александр Р.В., Фастер В. Клиническая кардиология. СПб.: Невский Дialekt; 2002).
- Bokeriya L.A., Revishvili A.Sh., Pronicheva I.V. Long QT syndrome. *Annaly aritmologii* 2005; (4): 7–17. Russian (Бокерия Л.А., Ревишвили А.Ш., Проничева И.В. Синдром удлиненного интервала QT. *Анналы аритмологии* 2005; (4): 7–17).
- Revishvili A.Sh., Pronicheva I.V., Zaklyaz'minskaya E.V., et al. Experience in application of molecular diagnosis in patients with the syndrome extended interval QT. *Vestnik aritmologii* 2006; 42: 35–43. Russian (Ревишвили А.Ш., Проничева И.В., Заклязьминская Е.В., и др. Опыт применения методов ДНК-диагностики в лечении больных с синдромом удлиненного интервала QT. *Вестник аритмологии* 2006; 42: 35–43).
- Fried M., Grayns S., editors. Cardiology in tables and diagrams. M: Practice, 2001. Russian (Фрид М., Грайнс С., редакторы. Кардиология в таблицах и схемах. М: Практика; 2001).
- Splawski I., Shen J., Timothy K.W. et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. *KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. Circulation* 2000; 102(10): 1178–1185.
- Abriel H., Wehrens X.H., Benhorin J. et al. Molecular pharmacology of the sodium channel mutation D1790G linked to the long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 102(8): 921–925.
- Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Musaeva M.E. Long QT syndrome and its treatment. *Annaly Aritmologii* 2010; (3): 56–61. Russian (Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Мусаева М.Э. Синдром удлиненного интервала QT и методы лечения. *Анналы Аритмологии* 2010; (3): 56–61).
- Rodionova V.V., Kulikova O.M., Smirnova T.N., Polyakov V.E. Outpatient diagnosis and management of children with long QT syndrome (Romano-Ward). *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal* 1999; 6: 34–37. Russian (Родионова В.В., Куликова О.М., Смирнова Т.Н., Поляков В.Е. Амбулаторная диагностика и тактика ведения детей с синдромом удлиненного интервала QT (Романо-Йорда). *Российский Медицинский Журнал* 1999; 6: 34–37).
- Shilov A.M., Mel'nik M.V., Sanodze I.D. et al. Congenital long QT syndrome. *Rossiyskie Meditsinskie Vesti* 2000; 5(3): 60–63. Russian (Шилов А.М., Мельник М.В., Санодзе И.Д. и др. Врожденный синдром удлинения интервала QT. *Российские Медицинские Вести* 2000; 5(3): 60–63).

Поступила: 12.03.2012

Принята в печать: 09.07.2012

МЕСТО β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ТЕРАПИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Р.И. Стрюк*, Я.В. Брыткова

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова.
127473 Москва, ул. Делегатская, 20/1

Место β -адреноблокаторов в терапии кардиоваскулярных заболеваний у беременных женщин

Р.И. Стрюк*, Я.В. Брыткова

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. 127473 Москва, ул. Делегатская, 20/1

У беременных женщин с кардиоваскулярной патологией (артериальная гипертензия, аритмии, синдром Марфана, гипертрофическая кардиомиопатия) применяют высокоселективные β -адреноблокаторы (β -АБ). β -АБ по классификации безопасности пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration) относятся к категории C, и их назначение в различных клинических ситуациях отвечает принципу «риск–польза». Кроме того, следует мониторировать состояние плода и новорожденного, так как препараты этой группы способны вызвать брадикардию, гипогликемию, апноэ и метаболические расстройства, но риск возникновения этих состояний крайне низок, а клиническая эффективность β -АБ — высокая.

Ключевые слова: β -адреноблокаторы, беременность, безопасность для плода, артериальная гипертензия, аритмии, синдром Марфана, гипертрофическая кардиомиопатия.
РФК 2012;8(5):699–702

The role of beta-blockers in the treatment of cardiovascular diseases in pregnant women

R.I. Striuk*, Ya.V. Brytkova

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

Highly selective β -adrenoblockers (β -AB) are used in pregnant women with cardiovascular diseases (arterial hypertension, arrhythmia, Marfan syndrome, hypertrophic cardiomyopathy). β -AB fall into the category C according to safety classification of Food and Drug Administration (US FDA). Their prescription in different clinical situations meets the principle of "risk–benefit". Fetus and newborn status should be monitored because β -AB can cause bradycardia, hypoglycemia, apnea and metabolic disorders. The risk of these side effects is extremely low, while β -AB clinical efficacy is high.

Key words: β -adrenoblockers, pregnancy, safety for the fetus, arterial hypertension, arrhythmia, Marfan syndrome, hypertrophic cardiomyopathy.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):699–702

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): rstriuk@list.ru

По данным официальной статистики в Российской Федерации частота сердечно-сосудистых заболеваний на 100 женщин, закончивших беременность, составляет более 10%, в странах Западной Европы сердечно-сосудистые заболевания осложняют течение беременности у 0,2–4% женщин, и число пациенток, у которых возникают проблемы со стороны сердца во время беременности, увеличивается [1,2]. Среди кардиоваскулярной патологии преобладающее место занимает артериальная гипертензия (АГ) и различные нарушения сердечного ритма, значительно реже — врожденные и приобретенные пороки сердца, в том числе скорректированные в разном возрасте. Женщины, имеющие заболевание сердечно-сосудистой системы, входят в группу риска развития осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода, и увеличения неблагоприятных перинатальных исходов.

Риск сердечно-сосудистых осложнений у беременных женщин

Эксперты Европейского общества кардиологов предложили модифицированную классификацию риска сердечно-сосудистых осложнений у беременных (табл. 1), которую рассматривают на основании наличия сердечно-сосудистых событий (табл. 2) [3].

Данная классификация имеет выраженную практическую направленность, поскольку позволяет уже в период планирования беременности разработать диагностическую и ле-

чебную тактику с целью успешного ведения беременной женщины на всех этапах гестации. В случае необходимости, исходя из конкретной клинической ситуации, женщине в период беременности может потребоваться медикаментозная терапия, при этом следует учитывать, что любые терапевтические вмешательства оказывают действие не только на

Таблица 1. Модифицированная классификация риска сердечно-сосудистых осложнений у беременных женщин, предложенная ВОЗ: принципы [3]

Класс риска	Риск осложнений
I	Риск смерти матери не увеличен; риск развития осложнений не увеличен или увеличен незначительно.
II	Небольшое увеличение риска материнской смертности или умеренное увеличение риска осложнений.
III	Значительное увеличение риска материнской смертности или вероятности развития тяжелых осложнений. Рекомендуется консультация специалиста. Необходимо интенсивное наблюдение кардиологом и акушером во время беременности и родов и в послеродовом периоде.
IV	Крайне высокий риск материнской смертности и развития тяжелых осложнений. Беременность противопоказана. В случае беременности рекомендуется ее прерывание. Если женщина решит сохранить беременность, необходимо интенсивное наблюдение (как при III классе)

Сведения об авторах:

Стрюк Раиса Ивановна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Брыткова Яна Валерьевна — к.м.н., ассистент той же кафедры

Таблица 2. Модифицированная классификация риска сердечно-сосудистых осложнений у беременных женщин, предложенная ВОЗ: практическое применение [3]

Состояния, при которых риск осложнений соответствует I классу ВОЗ	
Неосложненный небольшой или легкий	
- стеноз легочной артерии	
- открытый артериальный проток	
- пролапс митрального клапана	
Успешно оперированные простые пороки (дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, аномалии легочных вен)	
Изолированные предсердные или желудочковые экстрасистолы	
Состояния, при которых риск осложнений соответствует II или III классам ВОЗ	
ВОЗ II (если состояние удовлетворительное и отсутствуют осложнения)	
Неоперированный дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки	
Оперированная тетрада Фалло	
Большинство аритмий	
ВОЗ II–III (в зависимости от особенностей пациентки)	
Легкое нарушение функции левого желудочка	
Гипертрофическая кардиомиопатия	
Порок клапана сердца, который не был отнесен к классу I или IV	
Синдром Марфана без дилатации аорты	
Диаметр аорты <45 мм у пациенток с двустворчатым аортальным клапаном	
Оперированная коарктация аорты	
ВОЗ III	
Искусственный клапан сердца	
Системный правый желудочек	
Кровообращение Фонтана	
Неоперированный цианотический порок сердца	
Другие сложные врожденные пороки сердца	
Дилатация аорты до 40–45 мм при синдроме Марфана	
Дилатация аорты до 45–50 мм у пациенток с двустворчатым аортальным клапаном	
Состояния, при которых риск осложнений соответствует IV классу ВОЗ (беременность противопоказана)	
Легочная артериальная гипертензия любой этиологии	
Тяжелая дисфункция левого желудочка (фракция выброса <30%, функциональный класс III–IV по NYHA)	
Перипартальная кардиомиопатия в анамнезе с остаточным нарушением функции левого желудочка	
Тяжелый митральный стеноз, тяжелый аортальный стеноз с клиническими симптомами	
Синдром Марфана с дилатацией аорты >45 мм	
Дилатация аорты >50 мм у пациенток с двустворчатым аортальным клапаном	
Тяжелая коарктация аорты	

Таблица 3. Уровни доказательности

Уровень А	Результаты нескольких рандомизированных клинических исследований или мета-анализа
Уровень В	Результаты одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
Уровень С	Общее мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

мать, но и на плод. Соответственно, медикаментозная терапия, улучшающая состояние матери, может сопровождаться ухудшением состояния ребенка, а в некоторых случаях — даже внутриутробной смертью плода. С другой стороны, без-опасный для плода метод лечения может оказаться суб-оптимальным для женщины.

Проспективные или рандомизированные клинические исследования у беременных женщин практически отсутствуют, поэтому уровень доказательности медикаментозного воздействия в большинстве случаев соответствует уровню С (табл. 3). С учетом вышеизложенного врач должен подходить к назначению женщине любого лекарственного препарата в период гестации с позиций оценки «польза–риск».

В настоящее время для оценки безопасности влияния лекарственного средства на плод мы используем классификацию пищевых продуктов и лекарственных препаратов Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарств (Food and Drug Administration, FDA) [4]. Согласно этим критериям, выделяют 5 категорий лекарственных средств:

А) Контролируемые исследования показали отсутствие риска для плода;

В) Отсутствие доказательств риска для плода — у животных обнаружен риск для плода, но у людей не выявлен, либо в эксперименте риск отсутствует, но у людей недостаточно исследований;

С) Риск для плода не может быть исключен — у животных выявлены побочные эффекты, но у людей недостаточно исследований. Ожидаемый терапевтический эффект препарата может оправдывать его назначение, несмотря на потенциальный его риск для плода;

Д) Наличие убедительных доказательств риска — у людей доказан риск для плода, однако ожидаемые результаты от его применения для будущей матери могут превысить потенциальный риск для плода;

Х) Применение при беременности не может быть оправданным — опасное для плода средство, когда негативное воздействие на плод превышает потенциальную пользу от этого препарата у будущей матери.

Применение β-адреноблокаторов при беременности

В лечении ряда сердечно-сосудистых заболеваний у беременных нашли применение β-адреноблокаторы (β-АБ), создателям которых в 1988 г. была присуждена Нобелевская премия. Необходимо помнить, что β-АБ неоднородны как в отношении клинических эффектов, так и фармакологических свойств. Важнейшей характеристикой β-АБ является степень их кардиоселективности. Селективные β-АБ преимущественно воздействуют на β₁-адренорецепторы сердца и в меньшей степени связываются с β₂-адренорецепторами сосудов. Так, степень кардиоселективности (влияние на β₂/β₁ адренорецепторы) у одного из старейших β-АБ — атенолола — равна 1:35, у метопролола — 1:20, у бисопролола — 1:75, в то время как у неселективного пропранолола индекс кардиоселективности

равен 1,8:1. Степень влияния β -АБ на рецепторы сосудов имеет важное клиническое значение. Известно, что катехоламины могут оказывать как сосудосуживающее (через α -адренорецепторы), так и сосудорасширяющее (через β_2 -адренорецепторы) воздействие на периферические артерии. В условиях, когда β_2 -адренорецепторы заблокированы, облегчается вазоконстрикторный эффект катехоламинов, опосредуемый через α -адренорецепторы. Таким образом, чем меньше кардиоселективность β -АБ, тем в большей степени заблокированы β_2 -адренорецепторы и тем более выражен вазоконстрикторный эффект, что проявляется повышением периферического сосудистого сопротивления. С последним связывают не только неблагоприятные метаболические эффекты β -АБ, но и возможность отрицательного влияния на физиологическое течение беременности и состояние плода, что в большей степени присуще одному из старейших β -АБ — атенололу, который по классификации FDA является препаратом группы D и его не рекомендуют назначать при беременности. Все остальные кардиоселективные β -АБ (метопролол, бисопролол) в соответствии с классификацией FDA отнесены к категории C. Тем не менее, при назначении даже высокоселективных β -АБ необходимо учитывать тот факт, что они могут вызвать задержку внутриутробного развития плода вследствие снижения маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока и индукцию преждевременной родовой деятельности, в связи с чем их рекомендуют назначать со второго триместра беременности. Необходимо также мониторировать состояние плода и новорожденного, так как препараты этой группы способны вызвать брадикардию, гипогликемию, апноэ и метаболические расстройства. Вместе с тем, частота этих неблагоприятных явлений достаточно низкая, и при необходимости назначения β -АБ рассматривается в категории «риск–польза».

Так при каких же заболеваниях сердечно-сосудистой системы мы вынуждены использовать β -АБ в период беременности? Прежде всего, речь должна идти о применении препаратов этой группы при артериальной гипертонии (АГ), которая диагностируется у женщин во время беременности в разных регионах России от 7% до 29%. В Западной Европе АГ встречается примерно у 15% беременных и остается ведущей причиной материнской, фетальной и неонатальной смертности в развивающихся и индустриально-развитых странах [5,6]. У женщин с АГ выше риск тяжелых осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода. При анализе 15945 родов, среди которых у 888 (5,5%) женщин была АГ, исследователи достоверно чаще отметили преждевременные роды, отслойку нормально расположенной плаценты, увеличение числа случаев оперативного родоразрешения путем кесарева сечения, низкую оценку новорожденного по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин <7 баллов, массу новорожденного ≤ 2500 г, необходимость интенсивной терапии новорожденных, незрелость и недоношенность плода, родовую травму, неонатальную смертность [7].

Польза и риск антигипертензивной терапии у пациенток с легкой и умеренной гипертонией (систолическое АД 140–169

мм рт. ст. и диастолическое АД 90–109 мм рт. ст.) продолжают дискутироваться. Вместе с тем общепризнанной позицией в отношении начала антигипертензивной терапии у беременных является уровень АД, превышающий 150/95 мм рт.ст. при отсутствии поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. Во всех остальных случаях, включая гестационную АГ и преэклампсию, медикаментозная терапия проводится при АД 140/90 мм рт.ст. [8]. Вопросы медикаментозной терапии АГ при беременности достаточно сложны, спектр антигипертензивных препаратов узкий, так как любое воздействие, в том числе медикаментозное, как уже было сказано выше, может отрицательно влиять на плод, а при благоприятном влиянии на плод лекарственный препарат может оказаться субоптимальным для матери. Тем не менее, проведенный недавно анализ эффективности антигипертензивной терапии у беременных с легкой и умеренной АГ (всего 46 исследований/4282 женщин и 28 исследований/3200 женщин) показал, что назначение одного или более антигипертензивных препаратов приводило к снижению в 2 раза риска развития тяжелой АГ [19 исследований/2409 женщин; относительный риск (ОР) 0,50 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,41–0,61); разность рисков (PP) -0,10 (-0,12– -0,07)] [9]. В 2003 г. Magee L.A. et al. обобщили опыт применения β -АБ для лечения легкой и умеренной АГ беременных по данным систематических обзоров Кокрановской библиотеки и данных различных регистров [10]. Авторы проанализировали 29 клинических исследований (примерно 2500 женщин), в которых сравнивалась эффективность и безопасность β -АБ с плацебо, отсутствием терапии или другими антигипертензивными препаратами. Было показано, что пероральный прием β -АБ снижал риск развития тяжелой гипертонии (11 исследований/1128 женщин; ОР 0,37; 95% ДИ 0,26–0,53) и необходимость назначения дополнительной антигипертензивной терапии [7 исследований/856 женщин; ОР 0,44 (0,31–0,62)]. Авторы не делают выводов по влиянию β -АБ на показатели смертности и преждевременное рождение плода в связи с отсутствием достаточного количества информации в анализируемых клинических исследованиях. Однако, применение β -АБ ассоциировалось с увеличением новорожденных с малым гестационным сроком [12 исследований/1346 женщин; ОР 1,36 (1,02–1,82)], при этом отмечалось увеличение неонатальной брадикардии и снижение респираторного дистресс-синдрома у новорожденного, но эти конечные точки анализировались в небольшом количестве клинических исследований. Абсолютно правомерен вывод авторов о том, что улучшение по контролю АД у матери с АГ назначение β -АБ может быть полезным только при условии существенной пользы для матери и/или ребенка, однако, проанализированные клинические исследования ответ на поставленный вопрос не дали. В 2007 г. были опубликованы данные по оценке эффективности антигипертензивной терапии у женщин с легкой и умеренной АГ во время беременности: в 19 исследованиях (1282 женщины) сравнивали β -АБ с эталонным антигипертензивным препаратом у беременных — метилдопой в плане снижения риска развития тяжелой АГ. Оказалось, что

β -АБ были лучше, чем метилдопа в плане снижения риска развития тяжелой АГ [10 исследований/539 женщин; ОР 0,75 (0,59–0,94); РР -0,08 (-0,14–0,02)]; число больных, которое необходимо пролечить для предупреждения одного неблагоприятного исхода (NNT) — 12 (6–275)]. Наряду с этим не было получено четкого различия между любыми из альтернативных препаратов в риске развития протеинурии/преэклампсии у пациенток с АГ [9]. В случае неэффективности монотерапии β -АБ их можно комбинировать с пролонгированными нифедипинами, что, помимо хорошего антигипертензивного эффекта, обеспечивает пролонгирование беременности и является безопасным для плода [11,12].

Кардиоселективные β -АБ (метопролол, бисопролол) применяют у женщин с синдромом Марфана с целью профилактики угрожающего жизни расслоения стенки аорты и развития митральной регургитации, которая может осложниться наджелудочковыми аритмиями или сердечной недостаточностью, особенно при наличии средне-тяжелой или тяжелой регургитации до беременности. Их использование при данной врожденной патологии основано на уменьшении сердечного выброса под влиянием β -АБ, вследствие чего снижается риск развития фатальных осложнений.

Значительное место в ряду кардиоваскулярной патологии у пациенток фертильного возраста и в период беременности занимают различные нарушения сердечного ритма, которые, по данным исследователей, диагностируются со значительной частотой — от 20% до 40% [13]. Безусловно, не все аритмии требуют медикаментозной коррекции, но если аритмия гемодинамически значимая, то ее необходимо устранять, и подходы к лечению те же, что и у небеременных. Препаратами первого ряда, особенно при синусовой тахикардии, пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии (включая синдром WPW), хронической эктопической суправентрикулярной тахикардии, желудочковых аритмиях являются β -АБ, которые,

кроме этого, применяют также в качестве ритм-урежающей терапии при фибрилляции и трепетании предсердий. Результаты нашей работы свидетельствуют о хорошей клинической эффективности и безопасности бисопролола (Конкор) у беременных со сложными нарушениями сердечного ритма, возникшими как вследствие органических изменений со стороны сердца, так и при так называемых «идиопатических аритмиях», протекающих на фоне выраженной гиперсимпатикотонии [14]. Исследователи отмечают, что у женщин с врожденным синдромом удлиненного QT риск остановки сердца в послеродовом периоде выше, чем до и во время беременности, и с целью профилактики такого фатального осложнения рекомендуют применять β -АБ как вовремя беременности, так и после родов [15].

У пациенток с гипертрофической кардиомиопатией с умеренной или выраженной обструкцией выносящего тракта левого желудочка и/или максимальной толщиной стенки, превышающей 15 мм, β -АБ применяют с целью профилактики острой левожелудочковой недостаточности, которая может возникнуть при физическом или эмоциональном напряжении [16].

Заключение

Таким образом, у беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы при различных клинических ситуациях в качестве основного медикаментозного воздействия могут применяться высокоселективные β -АБ. С целью минимизации возможного отрицательного влияния на плод препараты этой группы предпочтительнее назначать со второго триместра беременности. Следует отметить, что применять дженерические препараты у беременных не рекомендуется, поскольку не доказана их эффективность и безопасность.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. The health status of pregnancy, labor, childbirth and newborns. Rosstat; 2012. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdr3-2.xls. Date of access: 10/25/2012. Russian (Состояние здоровья беременных, рожениц, родильниц и новорожденных. Росстат; 2012. Доступно на: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdr3-2.xls. Дата доступа: 25.10.2012).
2. Weiss B.M., von Segesser L.K., Alon E., et al. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy: a systematic review of the period 1984–1996. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1643–1653.
3. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(24):3147–97.
4. Briggs G. G., Freeman R. K., Yaffe S. J. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
5. Kulakov V.I. Reproductive health of the Russian population. *Akusherstvo i Ginekologiya* 1998; (5): 3–6. Russian (Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России. *Акушерство и Гинекология* 1998; (5): 3–6).
6. James P.R., Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart* 2004;90:1499–1504.
7. Madi J.M., Araújo B.F., Zatti H., et al. Chronic hypertension and pregnancy at a tertiary-care and university hospital. *Hypertens Pregnancy* 2012;31(3):350–6.
8. National guidelines for the diagnosis and treatment of heart disease in pregnancy. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2010; 9(6), suppl 2: 1–38. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2010; 9(6), Приложение 2: 1–38).
9. Abalos E., Duley L., Steyn D.W., Henderson-Smith D.J. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD002252.
10. Magee L.A., Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD002863.

11. Striuk R.I., Brytkova Ia.V., Bukhonkina Iu.M., Pavlova L.N. Clinical efficacy of antihypertensive therapy of pregnant women with arterial hypertension with long acting nifedipine and bisoprolol. *Kardiologiya*. 2008;48(4):29–33. Russian (Стрюк Р.И., Брыткова Я.В., Немировский В.Б., Павлова Л.Н., Бухонкина Ю.М. Клиническая эффективность антигипертензивной терапии нифедипином пролонгированного действия и бисопрололом беременных с артериальной гипертензией. *Кардиология* 2008; 48(4): 29–33).
12. Striuk R.I., Brytkova Ya.V., Nemirovskiy V.B., et al. Perinatal outcomes in pregnant women with hypertension, prolonged corrected by nifedipine and bisoprolol. *Atmosfera (Novosti Kardiologii)* 2012;(1):15–19. Russian (Стрюк Р.И., Брыткова Я.В., Немировский В.Б., и др. Перинатальные исходы у беременных с артериальной гипертензией, скорректированной пролонгированным нифедипином и бисопрололом. *Атмосфера (Новости Кардиологии)* 2012;(1):15–19).
13. Silversides C.K., Harris L., Haberer K., et al. Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes. *Am J Cardiol* 2006;97(8):1206–1212.
14. Striuk R.I., Bukhonkina Yu.M., Brytkova Ya.V., Shoikeyeva D.U. Cardiac arrhythmias in pregnancy. *Effektivnaya Farmakoterapiya v Kardiologii i Angiologii* 2008;(1):42–46. Russian (Стрюк Р.И., Бухонкина Ю.М., Брыткова Я.В., Шоикеева Д.У. Нарушения сердечного ритма при беременности. *Эффективная Фармакотерапия в Кардиологии и Ангиологии* 2008;(1):42–46).
15. Rashba E.J., Zareba W., Moss A.J., et al. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. *LQTS Investigators. Circulation* 1998;97:451–456.
16. Spirito P., Autore C. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ* 2006;332: 1251–1255.

Поступила: 17.10.2012
Принята в печать: 23.10.2012

Конкор®

бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг

Однократный прием для лечения АГ, ИБС и ХСН

Сделай первый шаг к кардиопротекции



Конкор® Кор – специальная форма для лечения ХСН

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН¹
- Высокая степень безопасности у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов^{2,3}
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью⁴

Сокращенная информация по назначению: Конкор®/бисопролол. Регистрационный номер: П N012963/01. Состав: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит активное вещество – бисопролола фуларат (2:1) – 5 мг. Дозировки: 2,5 мг*; 5 мг; 10 мг. **Фармакотерапевтическая группа и свойства:** бета1-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. **Показания к применению:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (стенокардия), хроническая сердечная недостаточность. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **Способ применения и дозы:** Конкор® следует принимать один раз в сутки. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок. **Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия:** начальная доза составляет 5 мг препарата 1 раз в день. Максимально рекомендованная доза составляет 20 мг в сутки. **Хроническая сердечная недостаточность:** начальная доза составляет 1,25 мг один раз в день. Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **Побочные действия:** возможно развитие головокружения, головной боли, депрессии, бессонницы, брадикардия, усиление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, особенно у пациентов с ХСН, нарушение AV-проводимости; ортостатическая гипотензия, тошнота, рвота, диарея, запор, мышечная слабость, судороги мышц, бронхоспазм, реакции гиперчувствительности. **Особые указания:** лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. При прекращении лечения дозу следует снижать постепенно. Полная информация по препарату и противопоказаниям содержится в инструкции по медицинскому применению.

* показание ХСН

1. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9-13. 2. Janka H.U. et al. J Cardiovasc Pharmacol 1986;8[suppl 11]:96-9.

3. Van de Ven L. et al. VASA 1994; 23(4): 357-362. 4. Инструкция по применению.

На правах рекламы. Рег. уд. МЗ РФ П № 012963/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625; www.bisoprolol.ru; www.nycomed.ru. Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011

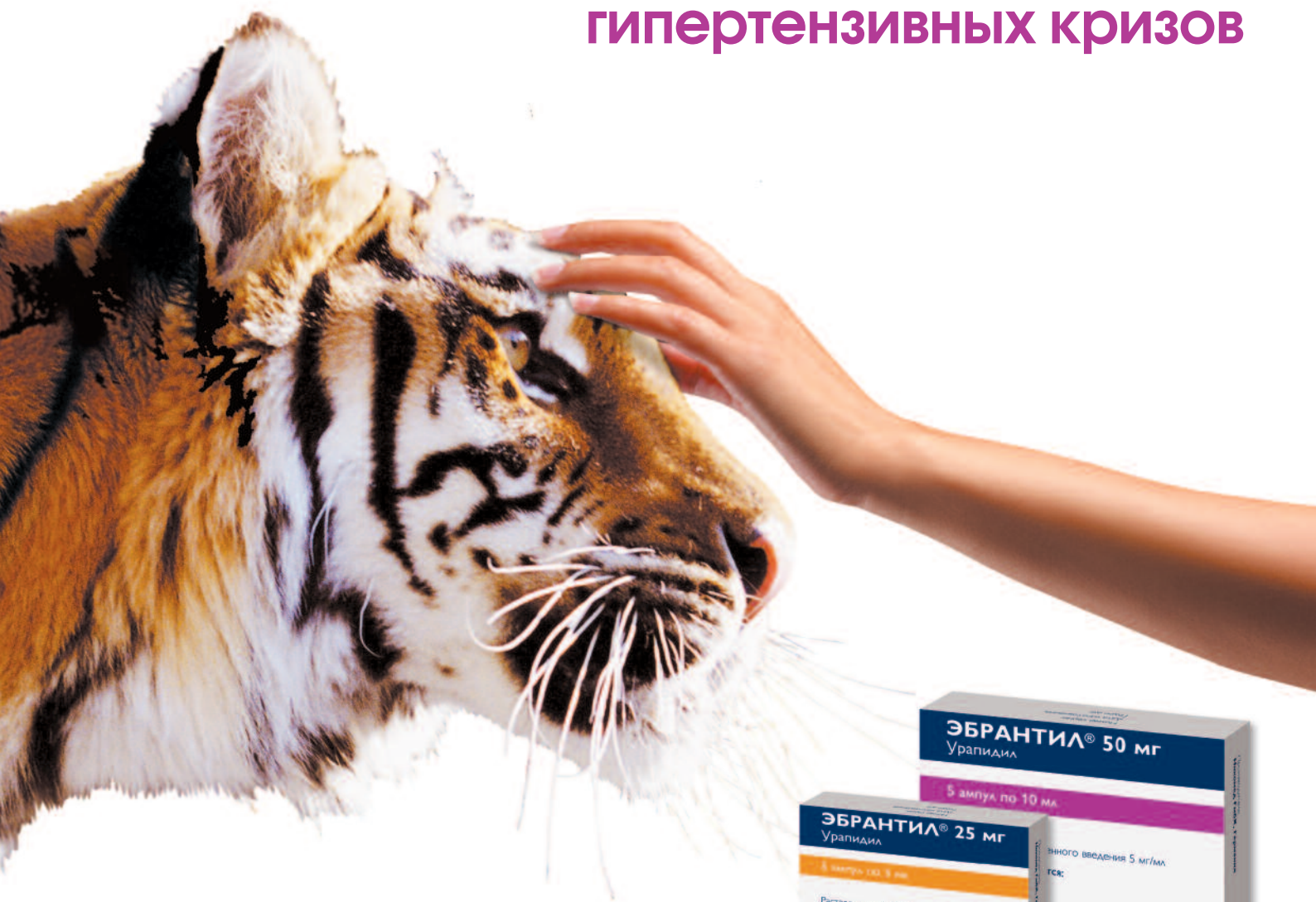


Nycomed: a Takeda Company

ЭБРАНТИЛ®

урапидил
для внутривенного применения

**Надёжный контроль
гипертензивных кризов**



Сокращённая инструкция по применению медицинского препарата Эбрантил®.

Показания к применению: гипертонический криз, рефрактерная и тяжёлая степень артериальной гипертензии, управляемая артериальная гипотензия во время и/или после хирургических операций. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата, аортальный стеноз, открытый Баталов проток, возраст до 18 лет, беременность, период лактации. С осторожностью: нарушение функции печени или почек, гиповолемия, пожилой возраст. Способ применения и дозы: Эбрантил® вводят внутривенно струйно или путём длительной инфузии лёжа. Гипертонический криз, тяжёлая степень артериальной гипертензии, рефрактерная гипертензия: внутривенно 10–50 мг медленно вводят под контролем артериального давления. Управляемое (контролируемое) снижение артериального давления при его повышении во время и/или после хирургической операции: непрерывная инфузия с помощью перфузионного насоса или капельная инфузия используется для поддержания АД на уровне, достигнутом с помощью внутривенного введения. Побочные реакции: тошнота, головокружение, головная боль, утомляемость, протеинурия, сердцебиение. Большинство побочных эффектов обусловлено резким падением АД и исчезает через несколько минут после применения препарата. Особые указания: нет клинических данных о применении препарата у детей до 18 лет. Полная информация по препарату в инструкции по применению.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

УРАПИДИЛ В ЛЕЧЕНИИ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ПОВЫШЕНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Н.И. Гапонова^{1*}, В.Р. Абдрахманов¹, С.Н. Терещенко²

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова.
127473 Москва, ул. Делегатская, 20/1

² Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического
научно-производственного комплекса. 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Урапидил в лечении неотложных состояний, обусловленных повышением артериального давления

Н.И. Гапонова^{1*}, В.Р. Абдрахманов¹, С.Н. Терещенко²

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. 127473 Москва, ул. Делегатская, 20/1

² Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса. 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Обсуждают результаты экспериментальных и клинических исследований, посвященных препарату урапидил, совмещающему центральный антигипертензивный эффект с периферической вазодилатацией. Отражены области применения, подчеркнута хорошая переносимость и безопасность препарата. Подробно изложены способы применения урапидила при различных клинических ситуациях, сопровождающихся острым повышением артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертонический криз, антигипертензивная терапия, урапидил.

РФК 2012;8(5):703–707

Urapidil in the treatment of medical emergencies caused by blood pressure increase

N.I. Gaponova^{1*}, V.R. Abdrahmanov¹, S.N. Tereschenko²

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

² Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Center. Tretiya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Results of experimental and clinical studies devoted to urapidil combining central antihypertensive effect with peripheral vasodilatation are discussed. Scope of urapidil application is described; its good tolerability and safety are highlighted. Urapidil mode of application in different clinical situations accompanying by acute increase in blood pressure is specified.

Key words: arterial hypertension, hypertensive crises, antihypertensive therapy, urapidil.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):703–707

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nade-gaponova@yandex.ru

Введение

Последние годы характеризуются неуклонным ростом распространенности в Российской Федерации артериальной гипертонии (АГ) и ее угрожающих жизни осложнений — гипертонических кризов (ГК). По результатам клинико-статистического анализа вызовов бригад скорой медицинской помощи за 2005–2009 гг. такой рост в Москве превысил 14% [1].

В нашей стране, согласно рекомендациям РМОГ/ВНОК, принято следующее определение ГК: «Остро возникшее выраженное повышение артериального давления, сопровождающееся клиническими симптомами и требующее немедленного контролируемого его снижения с целью предупреждения или ограничения поражения органов-мишеней» [2].

Сведения об авторах:

Гапонова Надежда Ильинична — к.м.н., доцент кафедры скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Абдрахманов Васил Рауфович — д.м.н., профессор той же кафедры

Терещенко Сергей Николаевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК

Некупированные своевременно гипертонические кризы являются показанием к госпитализации больных, большинство из которых при развитии осложненных кризов требует госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, пребывание в которых с каждым годом становится более затратным. Прямые и непрямые затраты на лечение ассоциированных с АГ инфаркта миокарда, стенокардии, инсульта, транзиторных ишемических атак составляют, соответственно, 35,1 и 8,9 млрд. руб. в год [3]. Ежегодные потери из-за убыли трудоспособного населения вследствие инсульта, затрат на социальную поддержку инвалидов достигают 16,5–22 млрд. руб. [4,5].

Следует отметить, что развитие ГК сопряжено с ухудшением прогноза больных с АГ. По данным отечественного ретроспективного многоцентрового исследования ОСАДА (Оптимальное Снижение Артериального Давления при неосложненных гипертонических кризах у больных с Артериальной гипертензией) даже неосложненные ГК способствуют значимому увеличению частоты и риска сердечно-сосудистых осложнений. Как правило, часто рецидивирующие и трудно купируемые ГК обусловлены неадекватностью амбулатор-

ного лечения АГ, а также недостаточной приверженностью больных к регулярной антигипертензивной терапии [6].

Возможности купирования гипертонических кризов. Урапидил

Своевременное купирование ГК становится крайне важным для предупреждения перехода неосложненного криза в осложненный с дальнейшим прогрессирующим поражением органов-мишеней. При этом пероральная антигипертензивная терапия нередко оказывается неэффективной или ее проведение затруднено такими обстоятельствами, как тошнота и рвота, сопровождающие криз, что требует парентерального применения лекарственных средств. До настоящего времени спектр лекарственных средств с управляемым антигипертензивным действием остается достаточно ограниченным, при этом некоторые из них способны вызывать серьезные побочные эффекты.

К сожалению, в реальной клинической практике часто используются малоэффективные препараты, такие как дибазол, магния сульфат и т.п. С одной стороны, это связано с большей доступностью и сравнительно низкой стоимостью таких препаратов, с другой — устоявшимися принципами терапии кризов. Эффективность такого подхода достаточно низка, при этом нередко наблюдается рецидивирующее течение ГК.

С точки зрения эффективности и надежности купирования ГК наиболее перспективными являются антигипертензивные препараты с многофакторным действием. Такие препараты влияют на разные патогенетические механизмы развития ГК и одновременно обладают нейтрализующим действием на активацию контррегулирующих механизмов, таких как рефлекторная тахикардия в ответ на снижение АД. Примером такого типа препаратов является урапидил (Эбрантил, Такеда/Никомед). Этот препарат в течение двух десятилетий с успехом применяется для экстренного снижения АД при ишемическом и геморрагическом инсульте. Согласно недавно опубликованным рекомендациям Европейской организации инсульта (European Stroke Organization — ESO, 2008), он рекомендован к применению в острой фазе инсульта как одно из средств первого выбора [7]. В нашей стране лекарство зарегистрировано лишь недавно, и в качестве эффективного антигипертензивного препарата урапидил включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 07.12.2011 №2199-р).

Урапидил обладает комбинированным действием, сочетающим центральный и периферический механизмы. Препарат селективно блокирует постсинаптические α_1 -адренорецепторы, что сопровождается снижением периферического сосудистого сопротивле-

ния. В центральной нервной системе урапидил действует на активность сосудодвигательного центра путем стимуляции серотониновых 5HT_{1A}-рецепторов хемочувствительной зоны продолговатого мозга и латерального ретикулярного ядра, что проявляется в предотвращении рефлекторного увеличения тонуса симпатической нервной системы. В связи с этим при применении препарата, как правило, не развивается рефлекторная тахикардия, обусловленная вазодилатацией [8].

Важно отметить гемодинамические эффекты урапидила:

- снижает периферическое сосудистое сопротивление;
- сбалансированно снижает систолическое и диастолическое АД;
- снижает пред- и постнагрузку на сердце, тем самым повышая эффективность сердечных сокращений;
- эффективно снижает повышенное АД, не вызывая рефлекторную тахикардию;
- не повышает внутричерепное давление;
- снижает повышенное давление в малом круге кровообращения у больных с легочной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Фармакокинетика урапидила

При внутривенном введении урапидила отмечается двухфазное снижение концентрации препарата: α -фаза — с быстрым снижением, β -фаза — с медленным снижением. Период полного распределения препарата занимает около 35 мин, а период полувыведения составляет в среднем 3 ч. Сравнительно низкая степень связывания с белками плазмы крови (около 80%) объясняет факт отсутствия нежелательного взаимодействия урапидила с лекарственными средствами, сильно связывающимися с белками плазмы крови.

Показания к применению

1. Острая гипертоническая энцефалопатия
2. Гипертонический криз при:
 - мозговом инсульте
 - острой сердечной недостаточности
 - остром коронарном синдроме
 - хронической обструктивной болезни легких
 - острой почечной недостаточности
 - расслаивающей аневризме аорты
3. Управляемая гипотензия во время хирургических вмешательств.

Способ применения урапидила

Первоначальная доза урапидила составляет 12,5–25 мг или 2,5–5,0 мл 0,5% раствора (в 1 мл раствора содержится 5 мг препарата), при этом подобранное количество препарата вводится внутривенно медлен-

но, оптимально в течение 5 мин. При более быстром введении препарата возможно развитие коллаптоидного состояния. Как правило, препарат начинает действовать уже через 3–5 мин, а выраженный клинический эффект наблюдается через 15 мин. Продолжительность действия урапидила составляет 4–6 ч. При недостаточном терапевтическом эффекте первоначальной дозы целесообразно повторное введение этой же дозы с интервалом не менее 10–15 мин. При недостаточном эффекте повторяют инъекцию урапидила в дозе 50 мг. При клинических ситуациях, которые сопровождаются длительным повышением АД (гипертоническая энцефалопатия, инсульт и т.п.), оптимально внутривенное капельное введение урапидила – 100–250 мг препарата, разведенного в 250–500 мл 0,9% раствора натрия хлорида, с начальной скоростью 2 мг в мин. Инфузионный способ введения препарата позволяет проводить контролируемое, плавное снижение АД, что особенно актуально при остром нарушении мозгового кровообращения, когда избыточное снижение АД может привести к гипоперфузии, с прогрессированием ишемии вплоть до некроза. С другой стороны, получены данные, что избыточно повышенное АД в остром периоде инсульта является независимым предиктором неблагоприятного исхода заболевания, повышенной смертности и инвалидизации [9]. В связи с этим, в последнее время появляется все больше данных о том, что контролируемое снижение АД в остром периоде инсульта оказывает благоприятное влияние на прогноз заболевания [10]. В Северной Америке и большинстве европейских стран, для контролируемого снижения АД в острой фазе инсульта используется внутривенное введение урапидила как при ишемическом, так и геморрагическом вариантах заболевания. В экспериментах с развитием острого нарушения мозгового кровообращения внутривенное введение урапидила способствовало уменьшению зоны некроза [11]. В клинической практике внутривенное введение урапидила больным с гипертоническими кризами оказывало нормализующее влияние на мозговой кровоток, устраняя спазм артериол, увеличивая венозный отток и повышая исходно сниженную скорость мозгового кровотока [12]. Как показало исследование INTERACT (Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial), раннее снижение урапидилом избыточно повышенного АД у больных с подтвержденными при компьютерной томографии внутричерепными кровоизлияниями способствовало снижению темпа увеличения гематомы и ее разрежению в течение первых 72 ч после развития инсульта [13]. Применение урапидила в неотложной терапии гипертонической энцефалопатии наряду с улучшением церебральной гемодинамики способствует нормализации неврологического статуса [14, 15]. При этом препарат имеет преимущество перед другими ан-

тигипертоническими средствами, так как при применении урапидила не нарастает внутричерепное давление и не развивается синдром «рикошета» [16].

Таким образом, применение урапидила значительно расширяет возможности эффективного контроля АД в остром периоде инсульта, при развитии гипертонической энцефалопатии, а также для индукции управляемой гипотензии при проведении нейрохирургических вмешательств [17]. В связи с этим урапидил может рассматриваться в качестве препарата выбора при необходимости экстренного снижения АД в таких ситуациях. Внутривенное введение урапидила оказалось эффективным также для достижения адекватного контроля АД при разнообразных хирургических вмешательствах, в частности, на коронарных сосудах [18], при интубации трахеи во время общей анестезии и т.п. [19]. Возможность применения урапидила при остром коронарном синдроме изучена лишь в единичных работах. При исследовании перфузии миокарда у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме во время проведения первичной ангиопластики показано, что урапидил способен улучшать коронарный кровоток, перфузию миокарда и функцию левого желудочка [20].

В ряде исследований был выявлен положительный эффект при внутривенном введении урапидила у больных с выраженной сердечной недостаточностью. Так, в группе больных с ГК, осложненным отеком легких на фоне положительного гемодинамического эффекта препарата наблюдалось повышение насыщения артериальной крови кислородом (с 87% до 94% [21]). Урапидил может применяться для нормализации гемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложненной вторичной легочной гипертензией, при этом наряду с нормализацией системного АД препарат вызывал значимое снижение АД в легочной артерии [22, 23].

Урапидил оказывает положительное влияние на симптомы у больных с доброкачественной гипертрофией предстательной железы и нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. Такие эффекты α -блокады имеют особое значение у пожилых пациентов с ГК, учитывая распространенность сопутствующих заболеваний с возрастом [24].

Противопоказаниями к применению урапидила являются:

- открытый боталлов проток;
- стеноз устья аорты;
- возраст до 18 лет;
- беременность и период лактации.

Переносимость и безопасность

В целом урапидил характеризуется хорошей переносимостью [25]. Нежелательные явления препарата на-

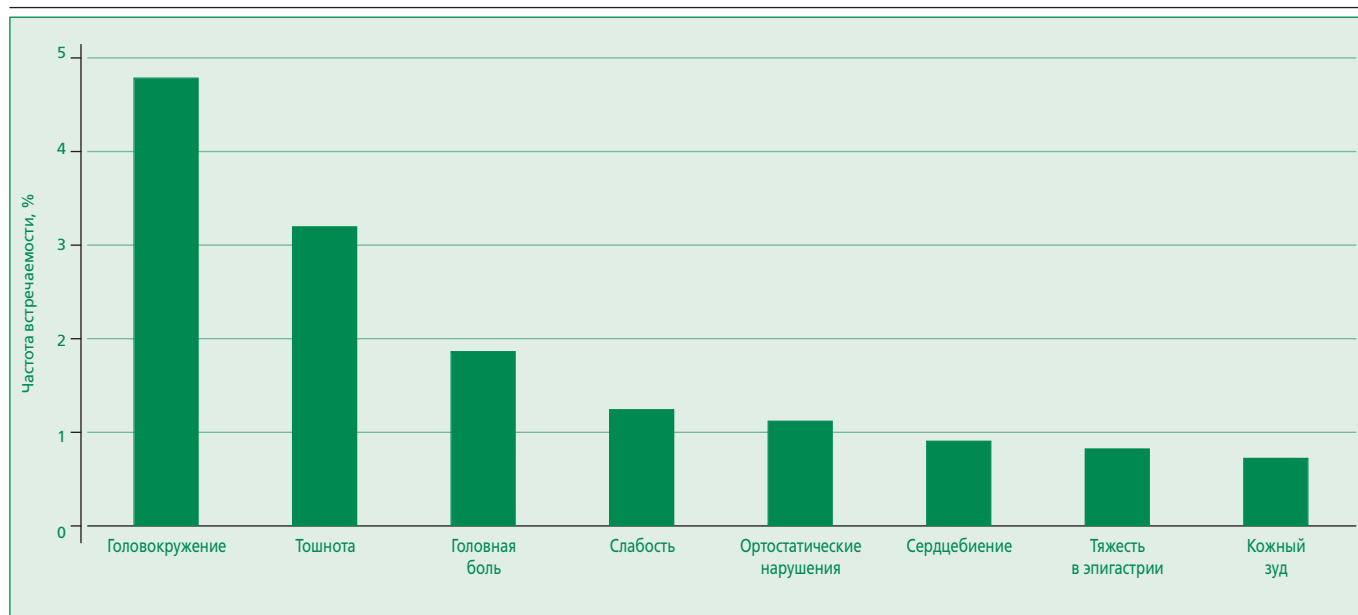


Рисунок 1. Профиль нежелательных явлений урапидила [25]

блюдаются достаточно редко (рис. 1). Как правило, нежелательные явления были кратковременными и исчезали в течение нескольких минут. Так, у больных, обратившихся за скорой медицинской помощью в связи с острым повышением АД, медикаментозная коррекция нежелательных явлений не потребовалась ни в одном случае [26]. Следует также придерживаться рациональных режимов назначения капсульной формы препарата для перорального применения. При таком способе предпочтительным является прием 60 мг 2 раза в сут, так как при однократном приеме 120 мг в сут риск побочных эффектов, в частности, головокружение, общая слабость — оказывался выше [27].

При передозировке урапидила наблюдается головокружение, заторможенность, реже ортостатическая гипотензия вплоть до коллапса. Возможно развитие аллергических реакций (кожный зуд, экзантема). У отдельных пациентов описаны редкие случаи так называемого «серотонинового синдрома», который характеризуется беспокойством пациентов, дезориентацией, тремором, гипервентиляцией, мышечным гипертонусом [28]. При резком снижении АД необходимо придать пациенту положение с приподнятыми ногами и проводить инфузионную терапию с целью нормализации гемодинамики. При недостаточности этих мероприятий целесообразно добавить вазопрессорные амины (допамин).

Взаимодействие урапидила

Необходимо учитывать возможность гипотензивного действия урапидила при совместном приеме других антигипертензивных препаратов, а также на фоне постоянного приема больными α -адреноблокаторов (доксазозин, тамсулозин и т.п.). Коллаптоидные состояния

могут развиваться при гиповолемии (например, вследствие рвоты), а также на фоне приема алкоголя. До настоящего времени отсутствуют клинические данные о применении урапидила у детей до 18 лет. У пожилых пациентов первоначальная доза должна быть снижена, т.к. у таких пациентов наблюдается снижение объема распределения препарата, а время полувыведения более продолжительное.

Заключение

Суммируя эффекты урапидила, необходимо отметить преимущество его использования для купирования ГК:

- двойной механизм действия: центральный, обусловленный стимуляцией серотониновых 5HT_{1A}-рецепторов сосудодвигательного центра, и периферический — с блокадой постсинаптических α_1 -адренорецепторов;
- наличие двух лекарственных форм препарата (ампулы, капсулы), что расширяет возможности применения в различных клинических ситуациях;
- сбалансированное снижение систолического и диастолического АД;
- снижение пред- и постнагрузки на сердце, способствующее повышению эффективности сердечных сокращений;
- отсутствие рефлекторной тахикардии, обусловленной вазодилатацией;
- быстрое начало (3–5 мин) и достаточная продолжительность действия (4–6 ч);
- возможность контролируемого снижения избыточно повышенного АД с улучшением перфузии головного мозга у больных с ОНМК, при минимальном влиянии на внутричерепное давление;

- положительное влияние на мочевые симптомы у пациентов с доброкачественной гипертрофией предстательной железы и нейродисфункцией мочевого пузыря.

Урапидил отличается относительно небольшой стоимостью, удобен в применении, хорошо переносится, тем самым может быть рекомендован для использования

в широкой клинической практике, начиная с догоспитального этапа в условиях оказания скорой медицинской помощи.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

- Gaponova N.I., Plavunov N.F., Tereshchenko S.N. et al. Clinico-statistical analysis of arterial hypertension complicated with hypertensive crisis in Moscow in 2005–2009. *Kardiologiya* 2011; 51(2):40–4. Russian (Гапонова Н.И., Плавунов Н.Ф., Бараташвили В.Л., и др. Клинико-статистический анализ артериальной гипертензии, осложненной гипертоническим кризом, в Москве за 2005–2009 гг. *Кардиология* 2011; (2): 40–44).
- National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (fourth revision). *Sistemnye Gipertenzii* 2010; (3): 5–26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; (3): 5–26).
- Leonova M.V., Erofeeva S.B., Bykov A.V., Belousov Iu.B. Pharmacoeconomic analysis of antihypertensive therapy: advantages of fixed combinations. *Kardiologiya* 2008; 48(1):43–50. Russian (Леонова М.В., Ерофеева С.Б., Быков А.В. Фармакоэкономический анализ антигипертензивной терапии: Преимущества фиксированных комбинаций. *Кардиология* 2008; (1): 43–50).
- Yakhno N.N., Vilenskiy B.S. Stroke as a medical and social issue. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2005; (12):807–15. Russian (Яхно Н.Н., Виленский Б.С. Инсульт как медико-социальная проблема. *Русский Медицинский Журнал* 2005; (12):807–15).
- Putilina M.V., Soldatov A.M. Cerebral stroke in the elderly: clinical features, course and treatment. *Mezhdunarodnyy Nevrologicheskiy Zhurnal* 2006; (3): 11–17. Russian (Путилина М.В., Солдатов А.М. Церебральные инсульты в старческом возрасте: особенности клинической картины, течение, лечение. *Международный Неврологический Журнал* 2006; (3): 11–17).
- Kolos I.P., Chazova I.E., Tereshchenko S.N., Nakonechnikov S.N. Risk of cardiovascular complications in patients with frequent hypertensive crises. *Ter Arkh* 2009; 81(9):9–12. Russian (Конос И.П., Чазова И.Е., Терещенко С.Н. и др. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с частыми гипертоническими кризами. Предварительные результаты многоцентрового ретроспективного исследования случаев — контроль ОСАДА. *Тер архив* 2009; (9): 9–12).
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507.
- Gillis R.A., Dretchen K.L., Namath I. et al. Hypotensive effect of urapidil: CNS site and relative contribution. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9: 103–109.
- Tikhonoff V., Zhang H., Richart T. et al. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke. *Lancet Neurol* 2009; 8: 938–48.
- Leira R., Millan M., Diez-Tejedor E. et al. Age Determines the Effects of Blood Pressure Lowering During the Acute Phase of Ischemic Stroke: The TICA Study. *Hypertension* 2009; 54: 769–74.
- Prehn J.H., Welsch M., Backhaus C. et al. Effects of serotonergic drugs in experimental brain ischemia: evidence for a protective role of serotonin in cerebral ischemia. *Brain Res* 1993; 63: 10–20.
- Semenova E.V., Golikov A.P., Ryabinin V.A., Luk'yanov M.M. Treatment of hypertensive crises in an integrated dynamic control. *TOP Meditsina* 1998; (2): 6–8. Russian (Семенова Е.В., Голиков А.П., Рябинин В.А., Лукьянов М.М. Лечение гипертонических кризов с использованием комплексного динамического контроля. *ТОП Медицина* 1998; (2): 6–8).
- Arima H., Anderson C.S., Wang J.G. et al. Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial Investigators. Lower treatment blood pressure is associated with greatest reduction in hematoma growth after acute intracerebral hemorrhage. *Hypertension* 2010; 56(5): 852–58.
- Grossman E., Hironi A.N., Messerli F.H. Comparative tolerability profile of hypertensive crisis treatments. *Drug Saf* 1998; 19: 99–122.
- Migneco A., Ojetti V., De Lorenzo A. et al. Hypertensive crises: diagnosis and management in the emergency room. *Eur Rev Med Pharmacol Sciences* 2004; 8: 143–52.
- Morrell D.F. Qualitative controlled hypotension. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyaniy* 2007; (3): 127–34. Russian (Morrell D.F. Качественная управляемая гипотензия. *Медицина Неотложных Состояний* 2007; (3): 127–34).
- Hirschl M.M., Seidler D., Mullner M. et al. Efficacy of different antihypertensive drugs in the emergency department. *Hypertens* 1996; 24: 1684–89.
- Hess W., Schulte-Sasse U., Tarnow J. et al. Comparison of phentolamine and urapidil in controlling acute intra-operative hypertension in patients subjected to coronary artery bypass surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1985; 2(1): 21–27.
- Santiveri X., Ledesma M.: Urapidil en anestesiologia. *Farmacologia e indicaciones. Rev Esp Anestesiologia* 1988; 45: 189–97.
- Yao D.K., Jia S.Q., Wang L., et al. Therapeutic effect of urapidil on myocardial perfusion in patients with ST-elevation acute coronary syndrome. *Eur J Intern Med* 2009; 20(2):152–57.
- Alijotas-Reig J., Bove-Farre I., De Cabo-Frances F. et al. Effectiveness and safety of prehospital urapidil for hypertensive emergencies. *Am J Emerg Med* 2001; 19: 130–133.
- Drobinski G., Montalescot G., Fossier J.M. et al. Haemodynamic effects of intravenous urapidil in patients with advanced left ventricular failure. *Drugs* 1990; 40(4): 63–64.
- Adnot S., Radermacher P., Andrivet P. et al. Effects of sodium nitroprusside and urapidil on gas exchange and ventilation: perfusion ratios in patients with congestive heart failure. *Drugs* 1990; 40 (4): 65–66.
- Yamanishi T., Yasuda K., Homma Y. et al. A multicenter placebo-controlled, double-blind trial of urapidil, an alpha-blocker, on neurogenic bladder dysfunction. *Eur Urol* 1999; 35: 45–51.
- Dolley M., Goa K.L. Urapidil. A reappraisal of its use in the management of hypertension. *Drugs* 1998; 56(5): 529–955.
- Grishin O.V., Popov V.A., Farber M.A. et al. New features intensive antihypertensive therapy in the pre-hospital setting. *Skoraya Meditsinskaya Pomoshch'* 2011; (2): 9–14. Russian (Гришин О.В., Попов В.А., Фарбер М.А. и др. Новые возможности интенсивной антигипертензивной терапии на догоспитальном этапе. *Скорая Медицинская Помощь* 2011; (2): 9–14).
- Trimarco B., Rosiello G., Feldhaus P. Efficacy of once-daily urapidil treatment in mild or moderate essential hypertension assessed by ambulatory 24-hour blood pressure monitoring. *Drugs* 1988; 35 Suppl 6: 173–181.
- Beller K.D., Boer R., Sanders K.H. et al. Blockade of α_1 -adrenoceptors favourable in hypotension induced by stimulation of serotonin 1A receptors in conscious dogs? *Drugs* 1990; 40 (4): 38–41.

Поступила: 06.09.2012

Принята в печать: 20.10.2012

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА: ВСЕ ЛИ МЫ О НЕЙ ЗНАЕМ И ПРАВИЛЬНО ЛИ ИСПОЛЬЗУЕМ?

С.А. Болдуева*, И.А. Леонова

Северо-западный государственный университет им. И.И. Мечникова.
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Ацетилсалициловая кислота: все ли мы о ней знаем и правильно ли используем?

С.А. Болдуева*, И.А. Леонова

Северо-западный государственный университет им. И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Рассматривают аспекты применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) в кардиологической практике. Обсуждают механизмы действия АСК и основные показания для ее применения. Отдельно рассматривают применение АСК при первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и ее возможные побочные эффекты. Приводят особенности применения препаратов АСК в конкретных клинических ситуациях, а также обсуждают некоторые плейотропные эффекты.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, сердечно-сосудистые заболевания, коронарный риск.

РФК 2012;8(5):708–716

Acetylsalicylic acid: do we know everything about it and its proper use?

S.A. Boldueva*, I.A. Leonova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya ul. 41, Saint-Petersburg, 191015 Russia

Use of acetylsalicylic acid (ASA) in cardiology practice is presented. ASA modes of action and the main indications are discussed. ASA use for primary cardiovascular diseases prevention and its possible side effects are considered especially. Peculiarities of ASA use in specific clinical situations, and some pleiotropic effects are also presented.

Key words: acetylsalicylic acid, cardiovascular disease, coronary risk.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):708–716

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): svetlanaboldueva@mail.ru

Введение

Ацетилсалициловая кислота (АСК) является одним из старейших лекарственных средств. Еще в древности для лечения инфекционных болезней и подагры, для облегчения боли и снижения температуры применяли экстракты ивовой коры. В последующем было доказано, что ее активным компонентом является АСК, а в 1887 г. она была синтезирована немецким химиком Феликсом Хоффманом [1]. До середины XX века АСК использовалась только в качестве противовоспалительного, жаропонижающего и болеутоляющего средства. Тенденция к повышенной кровоточивости при употреблении данного препарата сначала рассматривалась как нежелательное побочное явление. Влияние АСК на функцию тромбоцитов было впервые описано в 1954 г. Г. Бонемекс, и в 1967 г. было подтверждено работами А. Квика [2]. Действие АСК на синтез тромбоксана (Тх) обнаружено только в 1971 г. [2]. Таким образом, АСК как дезагрегант применяется только 40 лет, и за это время она доказала свою эффективность в лечении и профилактике различных сердечно-сосудистых заболеваний.

Механизм действия ацетилсалициловой кислоты

АСК относится к препаратам, действующим на метаболизм арахидоновой кислоты — она избирательно и

необратимо ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ). ЦОГ существует в 2 формах изофермента: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. В цикле метаболизма арахидоновой кислоты ЦОГ-1 ответственна за синтез ТхА₂, а ЦОГ-2 — простаглицлина. ТхА₂ является мощным сосудосуживающим веществом и активатором тромбоцитов. Простаглицлин, наоборот, угнетает агрегацию и вызывает вазодилатацию. Тромбоциты, не имеющие ядра, не в состоянии синтезировать белки, поэтому они не могут заменить необратимо заблокированную ЦОГ. Таким образом, тромбоциты не способны производить Тх весь срок своей жизни — 7–10 дней. Только вновь образованные тромбоциты функционируют полноценно. Так как каждый день в кровь человека поступает около 10% новых тромбоцитов, то ежедневного однократного приема АСК достаточно для угнетения функции тромбоцитов. Но клетки эндотелия имеют ядра, и они способны заново синтезировать ЦОГ, тем самым уменьшая эффект АСК. Однако тормозящее действие АСК на уровне эндотелиальных клеток является более слабым и менее продолжительным, особенно при использовании низких доз.

Как упоминалось, АСК тормозит не только синтез ТхА₂ в тромбоцитах, но и синтез простаглицлина в клетках эндотелия, хотя и существенно меньше, чем Тх. Кроме того, АСК блокирует синтез Тх тромбоцитами в системе портального кровотока и затем большей частью инактивируется в печени, следовательно, только минимальное количество АСК поступает в системный кровоток. Поэтому риск того, что АСК значительно уменьшит продукцию простаглицлина в эндотелиальных клетках, особенно при применении малых доз препарата (около 75 мг), невелик.

Сведения об авторах:

Болдуева Светлана Афанасьевна — д.м.н. профессор, зав. кафедрой факультетской и госпитальной терапии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Леонова Ирина Анатольевна — к.м.н., доцент той же кафедры

Показания к применению ацетилсалициловой кислоты в кардиологической практике

Наиболее полно изучена роль АСК при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), этой теме было посвящено большое количество клинических исследований, и полученные доказательства обобщены в различных рекомендациях европейских, американских и российских обществ кардиологов.

О месте ацетилсалициловой кислоты при вторичной профилактике ССЗ, в основном, судят по результатам крупных мета-анализов, в частности такого, как Antithrombotic Trialist's Collaboration [3, 4]. Этот анализ объединил 287 исследований по вторичной профилактике с использованием антиагрегантов. Назначение АСК способствовало статистически значимому ($p < 0,0001$) снижению вероятности повторного нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и нефатального инсульта примерно на 30%, а также снижению вероятности сердечно-сосудистой смерти на 15% ($p = 0,0006$). На основании полученных данных был сделан вывод, что АСК, при отсутствии противопоказаний, должна быть рекомендована всем пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом [5–8]. Рассмотрим основные положения данных рекомендаций.

Стабильное течение ИБС

- АСК в дозах 75–150 мг является препаратом выбора у подавляющего числа пациентов со стабильной стенокардией напряжения — класс показаний I, уровень доказательности A.

- Замена АСК на другие дезагреганты из группы тиенопиридинов назначается только в случае истинной непереносимости АСК — класс показаний IIa, уровень доказательности B.

- Препараты АСК используются у всех пациентов со стабильной ИБС неопределенно долго, по сути (при отсутствии противопоказаний) — пожизненно.

Атеросклероз периферических артерий [9]

- Пациентам с периферическим атеросклерозом антитромбоцитарная терапия (АСК в дозах 75–325 мг) показана как в случае бессимптомного поражения (класс показаний I, уровень доказательности C), так и клинически выраженного атеросклероза (класс показаний I, уровень доказательности A).

- Применение тиенопиридинов возможно только в случае истинной непереносимости АСК — класс показаний I, уровень доказанности B.

- Пациенты должны продолжать прием АСК после хирургического вмешательства на периферических артериях.

Инсульт/Транзиторная ишемическая атака (ТИА)

Мета-анализ, включивший около 2980 пациентов [10], продемонстрировал снижение риска повторного инсульта или ТИА при назначении АСК на 20–30%. В исследованиях CAST и IST [10] раннее назначение АСК после состоявшегося инсульта приводило к снижению риска повторного ишемического инсульта на 30%, правда, при увеличении риска геморрагического инсульта на 25%.

- Всем больным, перенесшим ишемический инсульт или ТИА и не имеющим показаний к приему непрямых антикоагулянтов, показана терапия АСК в дозе 75–100 мг — класс показаний I, уровень доказательности A [5, 6].

- Эффективна комбинация АСК с дипиридамолом замедленного высвобождения — класс показаний I, уровень доказательности B.

- Монотерапия АСК может рассматриваться в качестве альтернативы — класс показаний I, уровень доказательности A.

- Тиенопиридины показаны пациентам с непереносимостью АСК — класс показаний IIa, уровень доказательности B.

- Двойная антиагрегантная терапия (АСК+тиенопиридины) данной категории больных не показана.

Как уже обсуждалось, для получения антиагрегантного эффекта (блокады ЦОГ-1) достаточно 75–100 мг АСК 1 раз в сут, более высокие дозы оказывают преимущественно противовоспалительный эффект, связанный с торможением ЦОГ-2. Угнетение ЦОГ-2 в данной ситуации представляется нежелательным, так как при этом происходит уменьшение продукции простагличина, являющегося антагонистом ТхА2. Было показано, что с увеличением дозы АСК (75–325 мг/сут) эффективность препарата не возрастает, доза менее 75 мг является неэффективной (табл. 1)

Ацетилсалициловая кислота при первичной профилактике ССЗ

Если роль АСК во вторичной профилактике ССЗ в настоящее время можно считать абсолютно бесспорной, то проблема использования антиагрегантов для первичной профилактики пока не имеет однозначного ответа, и этот вопрос постоянно пересматривается.

Результаты уже упоминавшегося мета-анализа Antithrombotic Trialist's Collaboration (5 исследований, $n = 59000$) [3] показали следующее. Назначение АСК достоверно снижает риск развития первого ИМ у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых событий (ССС) на 32%, а общее число сосудистых событий — на 15%. Не было обнаружено статистически значимого влияния АСК на общую смертность и общее число инсультов. Частота геморрагических инсультов и желудочно-кишечных

Таблица 1. Дозы АСК и снижение вторичных сердечно-сосудистых событий (Antiplatelet Trialists Collaboration)

Ежедневная доза АСК	Снижение относительного риска ($\Delta\%$)
500–1500 мг	-19%
160–325 мг	-26%
75–150 мг	-32%
<75 мг	-13%

кровотечений у пациентов, получавших АСК, была выше в 1,4 и 1,7 раза, соответственно. При этом у пациентов со средним риском сердечно-сосудистых осложнений использование АСК приводило только к 12% снижению риска серьезных событий, в основном, за счет ИМ (на 18%). Таким образом, авторы мета-анализа сделали вывод о том, что польза низких доз АСК у больных с высоким риском ССС превышает потенциальную опасность кровотечений. В связи с этим в Европейских рекомендациях 2007 г. по кардиоваскулярной профилактике впервые появляется информация о том, что АСК показана при первичной профилактике ССЗ у лиц с кардиоваскулярным риском >10%, определенным по шкале SCORE, при условии достижения у пациентов целевого артериального давления [11].

Важно отметить, что мета-анализ 6 проспективных рандомизированных исследований, проведенный позже (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2009) и включивший уже 95000 участников, подтвердил полученные ранее данные, дополнив их информацией о гендерных различиях [4]. Было показано, что частота сердечно-сосудистых событий при первичной профилактике с помощью АСК снижалась у мужчин преимущественно за счет ИМ, а у женщин — за счет ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак. В исследовании Women Health Study [12] эти факты вновь подтвердились, и было продемонстрировано, что максимальный эффект АСК наблюдался у женщин 65 лет и старше, у которых риск ССС снижался на 26%, ишемического инсульта на 30%, ИМ — на 34%; при этом риск тяжелых кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) возрос на 16%. В последующем эти данные вошли в обновленные рекомендации Американского общества кардиологов по профилактике кардиоваскулярных заболеваний у женщин от 2011 г. [13]. Согласно этим рекомендациям, АСК может быть полезна в низких дозах у пациенток 65 лет и старше с адекватным контролем артериального давления, у которых польза профилактики ИМ и инсульта превышает возможный риск кровотечений (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B). АСК в низких дозах может обсуждаться у пациенток моложе 65 лет для профилактики ишемического инсульта (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B).

Однако, за два года до выпуска данных рекомендаций, в 2009 г. на Европейском конгрессе кардиологов были доложены результаты AAA study [14], куда были включены 165795 пациентов с бессимптомным атеросклерозом (у них был пониженный плече-лодыжечный индекс), которые были рандомизированы в группы приема АСК и плацебо и наблюдались более 8 лет. Разницы по кардиоваскулярной смертности в группах АСК и плацебо не было, однако, у пациентов, получавших АСК, было больше геморрагических осложнений и язв желудка. Исследователями был сделан вывод, что рутинное применение АСК у пациентов с бессимптомным атеросклерозом в целях первичной профилактики не показано. Наряду с другими, эти данные были учтены экспертами Европейского общества кардиологов, и в соответствующих Рекомендациях (2012) указано, что АСК не следует использовать в целях первичной профилактики ССЗ [15].

Как решается этот вопрос в наших отечественных документах? Согласно существующим рекомендациям [5, 6, 16], вопрос о первичной профилактике ССЗ должен рассматриваться следующим образом:

- У лиц с очень высоким риском по шкале SCORE (>10%) рекомендуется прием АСК в дозе 75–100 мг/сут для первичной профилактики ССЗ — класс показаний I, уровень доказательности A.
- У пациентов с высоким риском (3–10%) необходимо более тщательное обследование для решения вопроса о применении АСК.
- У пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском ССЗ АСК рекомендуется в малых дозах (75–100 мг) для профилактики ишемического инсульта при отсутствии необходимости назначения антикоагулянтов. Обязательное условие — стабилизация АД.
- У лиц с умеренным и низким риском, а также у лиц с бессимптомным атеросклерозом применение АСК для первичной профилактики ССЗ не показано.

Необходимо отметить, что существующие мнения по поводу АСК при первичной профилактике ССС у больных сахарным диабетом (СД) также неоднозначны. Так, ранее, согласно рекомендациям Европейского и Американского обществ кардиологов [17, 18], АСК в дозе 75–100 мг/сут рекомендовалась пациентам с СД и риском ССС после 40 лет при дополнительных факторах риска (артериальная гипертензия, семейный анамнез ССЗ, курение, дислипидемия, микроальбуминурия), а также у лиц с высоким риском ССЗ по шкале SCORE. Однако исследования, опубликованные в последние годы (POPADAD, а также JPAD, проведенные в Японии среди 2539 пациентов с СД без ССЗ в течение 4-х лет) [19], не выявили значимого влияния АСК на вероятность возникновения ССЗ. В упомянутых выше последних европейских Рекомендациях [15] указано, что АСК более не реко-

мендуется для первичной профилактики ССЗ у пациентов с сахарным диабетом.

На наш взгляд, при сложившейся ситуации отсутствия убедительной доказательной базы о преимуществах АСК при первичной профилактике ССЗ, решение вопроса остается за доктором. По-видимому, оценив риск и пользу приема данных препаратов у конкретного больного, он должен сделать свой выбор. Наверное, если перед вами пациент с отягощенной наследственностью, множеством факторов риска ССЗ, с одной стороны, и низким риском кровотечений — с другой, выбор будет в пользу низких доз АСК. Следует также помнить, что вопрос о назначении АСК не решается раз и навсегда, к нему необходимо возвращаться в процессе наблюдения за пациентом.

Побочные эффекты ацетилсалициловой кислоты

Так чего же мы так опасаемся, взвешивая все «за» и «против» при назначения АСК? Хорошо известно, что цена снижения частоты развития ССС вследствие атеротромбоза при приеме антиагрегантов — это увеличение риска кровотечений, в первую очередь, со стороны ЖКТ, возникающих по причине подавления АСК образования простагландинов. Риск желудочно-кишечных поражений напрямую зависит от дозы препарата: при увеличении дозировки АСК с 75 до 325 мг/сут он увеличивается в 2–4 раза, а у пожилых — в 5 раз (рис. 1).

По данным литературы, гастропатии (боль и дискомфорт в области желудка, усугубление симптоматики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пептические язвы) развиваются почти у 30% пациентов, язва желудка (бессимптомные или симптомные, в том числе осложненные кровотечением или перфорацией) — у 3% больных [20–22].

Дополнительными факторами риска кровотечения из ЖКТ являются пожилой возраст, сахарный диабет, женский пол, патология свертывающей системы крови,

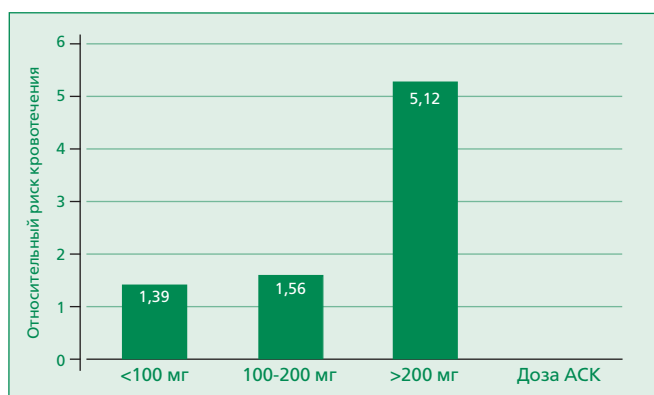


Рисунок 1. Дозы АСК и большие кровотечения (анализ 192036 пациентов из 31 исследования) [20]

почечная недостаточность, кровотечения в анамнезе, применение других препаратов: нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), антикоагулянтов, глюкокортикоидов в больших дозах.

Замена АСК на клопидогрел не считается оптимальной стратегией профилактики кровотечений у пациентов с высоким риском кровотечений.

С целью профилактики язвенных и геморрагических осложнений со стороны ЖКТ при применении антиагрегантов следует придерживаться следующих принципов [5, 6, 15, 16, 22, 23]:

- назначать минимально эффективные дозы препаратов (АСК не более 75 мг/сут);
- на фоне приема антитромбоцитарных средств очень взвешенно подходить к назначению препаратов, также повышающих риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ, таких как НПВП (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2) и антикоагулянты (нефракционированный и низкомолекулярные гепарины, варфарин);
- при необходимости одновременного приема АСК, тиенопиридинов и антагонистов витамина К ориентироваться на более низкие целевые уровни МНО (2–2,5) и тщательно контролировать показатели гемостаза;
- пациентам с высоким риском кровотечений назначать гастропротекторы. В настоящее время препаратами выбора для лечения и профилактики, индуцированных АСК и другими НПВП поражений ЖКТ, являются ингибиторы протонной помпы (при использовании клопидогрела желателно — не омепразол);
- перед началом длительной антиагрегантной терапии рекомендуется проведение обследования на *Helicobacter pylori* и, при необходимости, эрадикационная терапия;
- при развитии язвенных кровотечений на фоне антитромбоцитарной терапии решение о целесообразности отмены этих препаратов необходимо принимать в индивидуальном порядке.

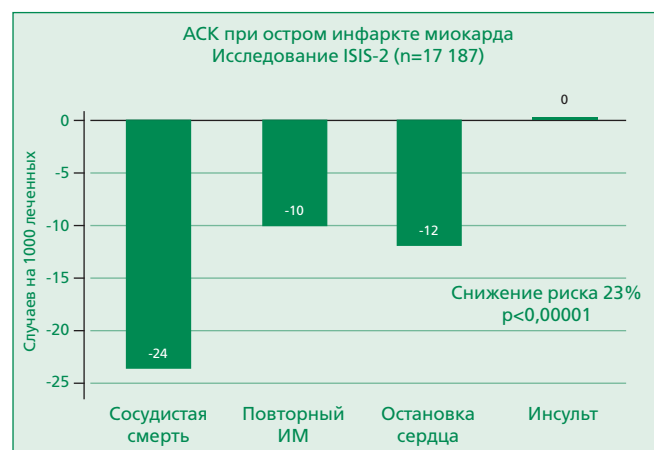


Рисунок 2. Снижение смертности при остром инфаркте миокарда на фоне терапии АСК [по 24]

Практикующие врачи нередко задают вопросы: в какой дозировке АСК должна применяться у пациентов с острым коронарным синдромом? Как долго применяется АСК у больных после реваскуляризации миокарда (коронарное шунтирование, ангиопластика, стентирование коронарных артерий)? Следует ли отменять АСК перед коронарным шунтированием и другими операциями, что выбрать для профилактики тромбообразования у пациентов с фибрилляцией предсердий? И вновь ответы на эти вопросы мы получаем из существующих рекомендаций, основанных на результатах полномасштабных клинических исследований, т.е. построенных на принципах доказательной медицины.

Острый коронарный синдром

Отчетливое влияние АСК на показатели сердечно-сосудистой смертности в острый период инфаркта миокарда (ИМ) впервые было доказано в исследовании ISIS-2, в котором принимало участие более 17 тысяч пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST [24]. Хотя контролируемая терапия АСК в этом исследовании продолжалась всего 1 мес, различия в смертности от сердечно-сосудистых причин сохранялись в течение 1-го и 2-го годов наблюдения (рис. 2).

Как уже упоминалось, по результатам мета-анализа Antithrombotic Trialist's Collaboration [3, 4], назначение АСК способствовало статистически значимому ($p < 0,0001$) снижению вероятности повторного нефатального ИМ и нефатального инсульта примерно на 30%; статистически значимому ($p = 0,0006$) уменьшению вероятности сердечно-сосудистой смерти на 15%.

Активация тромбоцитов играет ключевую роль в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС), в связи с чем активная антитромбоцитарная терапия должна проводиться всегда! Золотым стандартом сегодня считается двойная антиагрегантная терапия: АСК плюс ингибитор P2Y₁₂ рецепторов (класс показаний I, уровень доказательности A).

Необходимо помнить, что АСК у больных ОКС применяется с первых минут заболевания: она должна быть назначена всем больным ОКС (без противопоказаний) немедленно в дозе 150–300 мг (разжевать) и затем постоянно неопределенно долго в поддерживающей дозе 75–100 мг (если у пациента нет непереносимости АСК) — класс показаний I, уровень доказательности A [25–27].

Ингибиторы P2Y₁₂: тикагрелор (класс показаний I, уровень доказательности B), а при невозможности его приема — клопидогрел (класс показаний I, уровень доказательности A), должны быть добавлены к АСК в максимально короткие сроки от начала болевого приступа. Двойная терапия (при отсутствии высокого риска кровотечений) применяется в течение 12 мес после

ОКС без подъема сегмента ST — класс показаний I, уровень доказательности A; после ОКС с подъемом ST — класс показаний IIa, уровень доказательности C [25–27]. Если больному с ОКС без подъема сегмента ST планируется интервенционное вмешательство, в качестве второго компонента двойной антиагрегантной терапии при отсутствии высокого риска кровотечений сразу же может использоваться другой ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов — прасугрел (класс показаний I, уровень доказательности B).

Комбинация АСК и нестероидных противовоспалительных препаратов (как неселективных ингибиторов ЦОГ, так и селективных ингибиторов ЦОГ-2) при ОКС не рекомендуется — класс показаний III, уровень доказательности C [26], так как рецепторы для АСК и большинства НПВП находятся в малых гидрофобных каналах ЦОГ-1 тромбоцитов, что приводит к конкурентному ингибированию ЦОГ-1. Например, ингибирование агрегации тромбоцитов АСК может быть заблокировано даже единственным приемом НПВП, если данный препарат назначался до АСК, в связи с чем может нивелироваться дезагрегантный эффект АСК, что способствует тромбообразованию.

Плановая ангиопластика и стентирование коронарных артерий

Пациентам, перенесшим подобные вмешательства, как мы знаем, необходима двойная дезагрегантная терапия, включающая АСК в дозе 150–350 мг внутрь во время вмешательства, а затем по 75–100 мг внутрь неопределенно долго — класс показаний I, уровень доказательности B, и клопидогрел в нагрузочной дозе 300 (600) мг, а затем по 75 мг/сут у всех пациентов — класс показаний I, уровень доказательности A [6, 28]. Необходимо отметить, что показания к приему других ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов (тикагрелор, прасугрел) в существующих рекомендациях приведены только для пациентов, которые подвергаются ангиопластике и стентированию по поводу острого коронарного синдрома. В случае плановой ангиопластики и стентирования коронарных артерий вторым компонентом двойной антиагрегантной терапии на настоящий момент остается клопидогрел [6, 28].

Длительность двойной антиагрегантной терапии после плановой ангиопластики и стентирования коронарных артерий [28] составляет, как минимум, 1 мес после имплантации стента без лекарственного покрытия; 6–12 мес — после имплантации стентов с лекарственным покрытием. В последующем пациент продолжает прием АСК в дозе не менее 75 мг/сут неопределенно долго.

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что в некоторых выборках пациентов (например, при высоком риске тромбоэмболических осложнений,

после имплантации стента, выделяющего сиролimus или паклитаксел) может быть более эффективной длительная двойная антитромбоцитарная терапия (более 1 года) [28]. Однако в исследовании PRODIGY недавно было показано, что отмена двойной антитромбоцитарной терапии через 6 мес не приводила к увеличению риска развития позднего или очень позднего тромбоза стента, а назначение двойной антиагрегантной терапии в течение 24 мес не снижало общую смертность, инсульт, ИМ, но увеличивало риск кровотечений [29].

Аортокоронарное шунтирование

Прием АСК у пациентов, направляемых на коронарное шунтирование, связан с умеренным риском послеоперационных осложнений, применение же тиенопиридинов перед коронарным шунтированием связано с высоким риском их развития [28].

Поэтому, исходя из последних рекомендаций Европейского и Американского общества кардиологов [28, 30], АСК следует продолжить/назначить в дозе 75–100 мг/сут у пациентов перед коронарным шунтированием класс — показаний I, уровень доказательности B, в то время как клопидогрел следует отменять за 5–7 дней до планирующейся операции — класс показаний I, уровень доказательности B.

Опасения по поводу увеличения риска геморрагических осложнений часто служили основанием для отмены АСК перед некардиологическими операциями. При мета-анализе 41 исследования у 49590 пациентов [31] был сделан вывод, что лечение АСК сопровождается увеличением риска геморрагических осложнений в 1,5 раза, но не приводит к увеличению их тяжести. У больных с ИБС или сердечно-сосудистыми факторами риска прекращение приема АСК или низкая приверженность лечению ассоциировались с 3-кратным увеличением риска основных сердечных исходов [относительный риск (ОР) 3,14, 95% доверительный интервал 1,8–5,6].

Согласно последним рекомендациям Европейского и Американского обществ кардиологов [32, 33]:

- у пациентов, получающих АСК, следует оценить возможность продолжения терапии в периоперационном периоде — класс показаний IIa, уровень доказательности B;
- прекращать прием АСК следует только в том случае, если во время операции трудно контролировать гемостаз — класс показаний IIa, уровень доказательности B.

Фибрилляция предсердий

Следующий вопрос, на котором хотелось бы остановиться: нужно ли назначать ацетилсалициловую кислоту пациентам с фибрилляцией предсердий?

Таблица 2. Стратификация риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий (CHA₂DS₂VASc) [34]

Основные факторы риска эмболических событий (ТИА, ОНМК, тромбоэмболия в анамнезе, возраст ≥75 лет)	2 балла
Клинически значимые неосновные факторы риска	По 1 баллу каждый
Сердечная недостаточность/дисфункция левого желудочка (ФВ ≤ 40%)	1
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Женский пол	1
Возраст 65–74 года	1
Заболевания сосудов	1
Максимальное количество баллов — 9	
ТИА — транзиторная ишемическая атака	
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения	
ФВ — фракция выброса	

Принятие решения о назначении АСК или варфарина для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий согласно соответствующим рекомендациям [34] основывается на факторах риска, указанных в таблице 2.

После определения риска, в зависимости от количества баллов, принимается решение, что назначить: пероральные антикоагулянты, АСК или не назначать никакой антитромботической терапии (табл. 3, 4).

Что же делать, если пациентам, получающим антикоагулянты, например, варфарин по поводу фибрилляции предсердий или по другим причинам, требуется назначение дезагрегантов в связи с развитием ОКС или проведения чрезкожного коронарного вмешательства?

Поскольку присоединение АСК к антагонисту витамина К увеличивает частоту кровотечений, необходи-

Таблица 3. Подходы к профилактике тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий [34]

Категория риска	Индекс CHA ₂ DS ₂ -VASc	Рекомендуемая антитромботическая терапия
Один основной фактор риска или ≥2 клинически значимых неосновных факторов риска	≥2	Пероральные антикоагулянты
Один клинически значимый неосновной фактор риска	1	Пероральные антикоагулянты или АСК 75–325 мг/сут
Нет факторов риска	0	АСК 75–325 мг/сут или не назначать антитромботические средства (предпочтительно)

Таблица 4. Индекс риска кровотечений HAS-BLED [34]

Клиническая характеристика	Число баллов (максимум 9)
Систолическое АД > 160 мм рт.ст.	1
Нарушение функции почек или печени (по 1 баллу)	1 или 2
Инсульт	1
Кровотечение и/или геморрагический диатез, анемия	1
Лабильное МНО	1
Возраст >65 лет	1
Лекарства (другие дезагреганты, НПВС) или алкоголь (по 1 баллу)	1 или 2
нарушение функции почек — диализ, трансплантация почки или уровень креатинина в сыворотке ≥ 200 мкмоль/л; нарушение функции печени — хроническое заболевание печени или биохимические признаки серьезного поражения печени (например, уровень билирубина, по меньшей мере, в 2 раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы).	
МНО — международное нормализованное отношение НПВС — нестероидные противовоспалительные средства АСТ — аспарагиновая трансаминаза, АЛТ — аланиновая трансаминаза	

мо четкое выполнение схемы назначения дезагрегантов и антикоагулянтов у пациентов, перенесших ОКС или подвергшихся ангиопластике и стентированию артерий. Ответ на этот вопрос мы вновь находим в рекомендациях по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий [34] (табл. 5). Так, пациентам, получающим антикоагулянты и перенесшим ОКС или стентирование,

необходима «тройная терапия» с последующей отменой дезагрегантов и пожизненным продолжением приема антагониста витамина К. Длительность «тройной терапии» зависит от типа установленного стента и риска кровотечений.

Плейотропные свойства АСК

Несмотря на то, что, АСК — один из самых изученных препаратов, у этого лекарственного средства открываются все новые свойства. Недавно Rothwell P. M. с соавт. провели мета-анализ 4 клинических испытаний, который включил 14033 пациентов, принимающих АСК [35]. Результаты этого анализа говорят о том, что прием АСК в дозах менее 75 мг/сут приводил к снижению заболеваемости и смертности от колоректального рака, особенно с локализацией в проксимальных отделах. Также был проведен анализ результатов 8 рандомизированных исследований, в которых 25570 пациентов ежедневно использовали АСК, на предмет изучения темпов снижения долговременного риска развития рака [36]. Снижение смертности от рака началось через 5 лет после начала приема АСК при раке пищевода, поджелудочной железы, мозга, легких и позже — при раке желудка, колоректальном раке. Положительный эффект не зависел от дозы АСК, пола, статуса курения, но снижение 20-летней смертности от рака было более значимым в возрасте 65 лет и старше. В большинстве публикаций за 2010–2011 г.г. [35–37] говорится о положительном эффекте 5-летнего приема АСК в дозе не ниже 75 мг/сут.

Таблица 5. Алгоритм назначения анти тромботической терапии пациентам, перенесшим чреозкожные коронарные вмешательства [34]

Риск кровотечения	Вмешательство	Стент	Схема антикоагуляции
Низкий или средний (HAS-BLED 0–2)	Плановое	Без покрытия	1 мес: тройная терапия — антагонист витамина К (МНО 2,0–2,5) + АСК ≤ 100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут. Далее пожизненно: антагонист витамина К (МНО 2,0–3,0) в виде монотерапии.
	Плановое	С лекарственным покрытием	3 мес (сиролимус), 6 мес (паклитаксел) — тройная терапия: антагонист витамина К (МНО 2,0–2,5) + АСК ≤ 100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут. До 12 мес: комбинированная терапия — антагонист витамина К (МНО 2,0–2,5) и клопидогрел 75 мг/сут ^a (или АСК 100 мг/сут). Далее пожизненно: антагонист витамина К (МНО 2,0–3,0).
	ОКС	С покрытием или без покрытия	6 мес тройная терапия: антагонист витамина К (МНО 2,0–2,5) + АСК ≤ 100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут. До 12 мес: комбинированная терапия — антагонист витамина К (МНО 2,0–2,5) и клопидогрел 75 мг/сут ^a (или АСК 100 мг/сут). Далее пожизненно: антагонист витамина К (МНО 2,0–3,0)
Высокий (HAS-BLED ≥ 3)	Плановое	Без покрытия	2–4 нед — тройная терапия: антагонист витамина К (МНО 2,0–2,5) + АСК ≤ 100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут. Далее пожизненно: антагонист витамина К (МНО 2,0–3,0).
	ОКС	Без покрытия	4 нед — тройная терапия: антагонист витамина К (МНО 2,0–2,5) + АСК ≤ 100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут. Далее до 12 мес: комбинированная терапия — антагонист витамина К (МНО 2,0–2,5) и клопидогрел 75 мг/сут ^a (или АСК 100 мг/сут). Далее пожизненно — антагонист витамина К (МНО 2,0–3,0).

^aАльтернативой может быть комбинированная терапия: антагонист витамина К (МНО 2,0–3,0) и АСК ≤ 100 мг/сут

Регулярное использование АСК, но не других НПВП, ассоциировано с 20% снижением риска постменопаузального рака груди независимо от эстрогенового или прогестеронового вариантов рака [37]. Кроме того, по данным других авторов, прием АСК уменьшает метастазирование рака груди. Наблюдается обратная корреляция между приемом АСК и раком яичников; риск развития рака эндометрия снижается при приеме АСК у женщин в постменопаузе и у женщин с ожирением [38].

Заканчивая изложение вопросов, касающихся использования АСК при лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, хотелось бы подчеркнуть, что на фармацевтическом рынке нашей страны в настоящее время имеется немало монокомпонентных препаратов АСК. В последнее время появился новый препарат Тромбопол (Польфарма АО, Польша), который обладает определенными преимуществами. Тромбопол — препарат АСК, покрытый кишечнорастворимой оболочкой и выпускающийся в рекомендуемых дозах (75 и 150 мг), что делает его при-

менение довольно актуальным и безопасным. Учитывая, по сути, пожизненный прием препаратов АСК в большинстве клинических ситуаций, немаловажным фактом является и его доступная стоимость. В исследовании ИКАР показана терапевтическая эквивалентность Тромбопола оригинальному препарату АСК [39].

Заключение

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что крайне важным остается тот факт, что, несмотря на большое количество появившихся в последние годы на фармацевтическом рынке дезагрегантов, молекула АСК до сих пор остается одной из наиболее востребованной при профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, и обоснованное ее применение с учетом баланса потенциальной пользы и риска является эффективным способом снижения сердечно-сосудистых осложнений.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. Bokarev I.N., Popova L.V. On the 125th anniversary of acetylsalicylic acid. *Rational Pharmacother Card* 2011;7(4):492–500. Russian (Бокарев И.Н., Попова Л.В. К 125-летию ацетилсалициловой кислоты. РФК 2011; 7(4): 492–500).
2. Gawaz M., editor. *Blood platelets — clinical relevance*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860.
5. National guidelines for cardiovascular prevention. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2011; 10 (6) suppl 2: 1–64. Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6) приложение 2: 1–64).
6. The efficacy and safety of drug therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Recommendations of the All-Russian Society of Cardiology. *Rational Pharmacother Card* 2011; 5 (suppl): 1–71. Russian (Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК. РФК 2011; 5 (приложение): 1–71).
7. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The task force of the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1334–1381.
8. National guidelines for antithrombotic therapy in patients with stable manifestations of atherothrombosis. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2009; 8(6) suppl 6: 1–20. Russian (Национальные рекомендации по анти тромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(6) Приложение 6: 1–20).
9. Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.L., et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;32(22):2851–906.
10. Dippel D.W. The results of CAPRIE, IST and CAST. Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events. *International Stroke Trial*. *Chinese Acute Stroke Trial*. *Thromb Res* 1998; 92(1 Suppl 1):S13–S16.
11. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K., et al. European Atherosclerosis Society (EAS). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiol* 2007; Suppl 2: S1–113.
12. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.-M. et al. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *N Engl J Med* 2005;352(13):1293–304.
13. Mosca L., Benjamin E.J., Berra K., et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(12): 1404–1423.
14. Cleland J.G., Coletta A.P., Yassin A., et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Meeting 2009: AAA, RELY, PROTECT, ACTIVE-I, European CRT survey, German pre-SCD II registry, and MADIT-CRT. *Eur J Heart Fail* 2009; 11(12): 1214–1219.
15. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Prev Cardiol* 2012;19(4):585–667.
16. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (fourth revision). *Sistemnye Gipertenzii* 2010; (3): 5–26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; (3): 5–26).
17. Mann J.I., Riccardi G. Evidence-based European guidelines on diet and diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14(6): 332–333.
18. Buse J.B., Ginsberg H.N., Bakris G.L., et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115(1): 114–126.
19. Soejima H., Morimoto T., Saito Y., Ogawa H. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease or diabetes mellitus. Analyses from the JPAD, POPADAD and AAA trials. *Thromb Haemost* 2010; 104(6): 1085–1088.
20. Serebruany V.L., Steinhubl S.R., Berger P.B. et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2005; 95(10): 1218–1222.
21. Yeomans N.D., Lanas A.I., Talley N.J. et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 795–801.
22. Abraham N.S., Hartman C., Castillo D. et al. Effectiveness of national provider prescription of PPI gastroprotection among elderly NSAID users. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 323–332.
23. Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(18): 1502–1517.
24. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 13(2): 349–360.
25. Frans van de Werf, Jeroen Bax, Amadeo Betriu, Carina Blomstrom-Lundqvist et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909–2945.
26. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S., et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
27. National guidelines for diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation on ECG. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2007; 6 (8) prilozhenie: 415–500. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (8) приложение: 415–500).

28. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur J Cardiothorac Surg 2010; 38 Suppl: S1–S52.
29. Valgimigli M., Campo G., Monti M., Vranckx P. et al. Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY) Investigators. Short-versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. Circulation 2012; 125 (16): 2015–2026.
30. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 124: e 652–e 735.
31. Burger W., Chernitius J.M., Kneissl G.D., Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention—cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation—review and meta-analysis. J Intern Med 2005; 257: 399–414.
32. Spyropoulos A.C., Becker R.C. et al. The Perioperative Management of antithrombotic American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133:2995–3395.
33. Poldermans D., Bax J.J., Boersma E., et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA) Eur Heart J 2009; 30: 2769–2812.
34. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2010; 31: 2369–2429.
35. Rothwell P.M., Wilson M., Elwin C.E. et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomized trials. Lancet 2010; 376:1741–1750.
36. Rothwell P.M., Fowkes F.G., Belch J.F., et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 2011; 377: 31–41.
37. Bardia A., Olson J.E., Vachon C.M., Lazovich D. et al. Effect of aspirin and other NSAIDs on postmenopausal breast cancer incidence by hormone receptor status: results from a prospective cohort study. Breast Cancer Res Treat 2011; 126(1): 149–155.
38. Prizment A.E., Folsom A.R., Anderson K.E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk for ovarian and endometrial cancers in the Iowa Women's Health Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19(2): 435–442.
39. Martsevich S.Yu., Tolpygina S.N., Boychenko E. S. et al. Comparison of antiplatelet efficacy of original and generic enterosoluble acetylsalicylic acid in patients with high cardiovascular risk. Simple blind crossed randomized controlled study (IKAR). Rational Pharmacother Card 2010;6(6):796–802. Russian (Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Бойченко Е.С., и др. Сравнительное изучение дезагрегантной эффективности оригинального и воспроизведенного препарата ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой форме у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Простое слепое перекрестное рандомизированное контролируемое исследование (ИКАР). РФК 2010; 6(6): 796–802).

Поступила: 27.07.2012

Принята в печать: 06.09.2012

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Л.Д.Хидирова^{1*}, Н. Н. Маянская²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет.

630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

² Казанская государственная медицинская академия. 420012, Казань, ул. Муштары, 11

Воспалительные реакции при повреждении миокарда в эксперименте

Л.Д. Хидирова^{1*}, Н. Н. Маянская²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет. 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

² Казанская государственная медицинская академия. 420012, Казань, ул. Муштары, 11

Цель. Изучить роль гормонально-метаболических изменений, характерных для инфаркта миокарда, в развитии воспалительных реакций при некоронарогенном повреждении миокарда в эксперименте.

Материал и методы. В исследовании использовали 80 крыс-самцов Вистар массой 180–220 г. Метаболический инфаркт миокарда у животных вызывали подкожным введением однократно или в течение недели ежедневно раствора адреналина intactным крысам или крысам с аллоксановым диабетом. Инфаркт миокарда подтверждали с помощью анализа данных ЭКГ, а также с помощью гистологического контроля. Для определения кислород-зависимой функциональной активности нейтрофилов и их биоцидного резерва использовали спонтанный и индуцированный зимозаном тест с нитросиним тетразолием (НСТ-тест). Определение содержания катионных белков в нейтрофилах периферической крови проводили с помощью лизосомально-катионного теста.

Результаты. Выявлено повышение кислород-зависимой биоцидной активности нейтрофилов с одновременным снижением резервов биоцидности. Показатели индуцированного зимозаном НСТ-теста повышались по мере нарастания изменений гормонального фона гораздо медленнее: аллоксан увеличивал их всего на 10%, однократное введение адреналина — на 35%, длительное введение адреналина на фоне аллоксана — на 54%. В то же время отмечено, что кислород-независимая активность нейтрофилов, определяемая по содержанию в них катионных белков, значительно снижается. Содержание в крови провоспалительных цитокинов нарастало по мере развития изменений в миокарде: тумор-некротизирующего фактора- α с $5,5 \pm 0,03$ до $12,6 \pm 1,23$ пкг/мл и интерлейкина- 1β с $6,0 \pm 0,18$ до $11,1 \pm 0,78$ пкг/мл.

Заключение. Экспериментальное моделирование гормональной перестройки, характерной для инфаркта миокарда, выявило связь воспалительных реакций, сопровождающих повреждение миокарда, с повышением выработки катехоламинов.

Ключевые слова: метаболический инфаркт миокарда, воспалительные реакции, биоцидность нейтрофилов.

РФК 2012;8(5):717–720

Inflammatory reactions in experimental myocardial damage

L.D. Khidirova^{1*}, N. N. Mayanskaya²

¹ Novosibirsk State Medical University. Krasny prospect 52, Novosibirsk, 630091 Russia

² Kazan State Medical Academy. Mushtari ul. 11, Kazan, 420012 Russia

Aim. To study the role of hormonal and metabolic changes specific to myocardial infarction in the development of inflammatory reactions in the experimental non-coronagenic myocardial damage.

Material and methods. Wistar male rats weighing 180–220 g ($n=80$) were used in the study. Metabolic myocardial infarction in intact rats and rats with alloxan diabetes was induced by epinephrine injected subcutaneously as single dose or daily (7 days). Myocardial infarction was verified by ECG analysis, and by histological control. Nitroblue tetrazolium test (NBT-test) both spontaneous and zymosan induced NBT-test was used to determine the oxygen-dependent functional activity of neutrophils and their biocidal reserve. Determination of cationic proteins in neutrophils of peripheral blood was performed using lysosomal-cationic test.

Results. Increase in oxygen-dependent neutrophil biocidal activity was found as well as reduction in biocidal reserves. Indicators of zymosan induced NBT-test raised according to aggravation of hormonal changes much slower: alloxan increased them by 10% only, epinephrine single dose — by 35%, long-term epinephrine administration simultaneously with alloxan — by 54%. At the same time oxygen-independent neutrophil activity determined by intra-neutrophil cationic proteins level was significantly reduced. Blood levels of pro-inflammatory cytokines raised according to progression of the changes in myocardium: tumor necrosis factor- α (from 5.5 ± 0.03 to 12.6 ± 1.23 pg/ml) and interleukin- 1β (from 6.0 ± 0.18 to 11.1 ± 0.78 pg/ml).

Conclusion. Experimental model of hormonal changes specific to myocardial infarction detected a relationship between inflammatory reactions accompanying myocardial damage and increased catecholamine production.

Key words: metabolic myocardial infarction, inflammatory reactions, neutrophil biocide.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):717–720

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): h_ludmila73@mail.ru

Воспаление как сложная аварийная реакция организма на повреждение лежит в основе большинства заболеваний человека, включая коронарогенные и некоронарогенные повреждения миокарда [1]. Известно, что течение, развитие осложнений и исход воспаления определяется активностью основных эффекторных механизмов, среди которых важное место занимают полиморфно-ядерные лейкоциты (ПМЯЛ) крови, макрофаги, а также гуморальные факторы воспаления [2]. Любая патология сопровождается изменением гормонального фона, которое заключается в повышении продукции глюкокортикоидов, адрена-

лина, тиреоидных гормонов и снижением продукции инсулина [3].

Учитывая, что при стрессе важнейшее значение имеет отношение между контринсулярными гормонами (11-оксикортикостероиды, 11-ОКС) и инсулином [4], были проведены предварительные исследования такого соотношения у крыс с экспериментальным окклюзионным инфарктом миокарда. При этом было обнаружено, что содержание 11-ОКС в первые сутки после операции в 5,6 раз превышало таковое инсулина, на третьи сутки — в 9 раз, и на 14 сутки — в 2,4 раза. Указанная динамика гормональных изменений подтверждает, что крысы с инфарктом миокарда находятся в состоянии тяжелого стресса.

Целью настоящего исследования было выявление роли гормонально-метаболических изменений, характерных для инфаркта миокарда, в развитии воспа-

Сведения об авторах:

Хидирова Людмила Даудовна — к.м.н., преподаватель

кафедры медицинской химии НГМУ

Маянская Наиля Назировна — д.м.н., профессор кафедры

биологической химии КГМА

лительных реакций при некоронарогенном повреждении миокарда в эксперименте.

Материал и методы исследования

В исследованиях использовали 80 крыс-самцов линии Вистар массой 180–220 г. Метаболический инфаркт миокарда (МИМ) у животных вызывали подкожным введением однократно или в течение недели ежедневно раствора адреналина (0,2 мл 0,1% раствора) интактным крысам или крысам с аллоксановым диабетом (100–120 мг аллоксана на крысу подкожно). Инфаркт миокарда подтверждали с помощью анализа данных ЭКГ, а также с помощью гистологического контроля. От экспериментальных животных брали для исследования цельную кровь, сыворотку крови и ткань сердца. Для определения кислород-зависимой функциональной активности нейтрофилов и их биоцидного резерва использовали тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) - спонтанный (сНСТ) и индуцированный зимозаном (зНСТ-тест). В качестве стимулятора использовали 0,1% суспензию зимозана («Sigma», США). Результат выражался в процентах диформазан-положительных нейтрофилов (ДПН) на 100 нейтрофилов, либо в индексах стимуляции (ИС). Последний рассчитывался отношением процента индуцированных ДПН к проценту ДПН в сНСТ-тест [5].

Определение содержания катионных белков в нейтрофилах периферической крови проводили с помощью лизосомально-катионного (ЛКТ) теста цитохимическим методом [6].

Для оценки активности воспалительного процесса, сопровождающего инфаркт миокарда, проводили определение содержания цитокинов интерлейкина 1β (ИЛ- 1β), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и тумор-некротизирующего фактора (ТНФ- α) в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием реагентов ProCon («Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи статистического пакета Statistica 7.0 (Statsoft Inc.). Для каждого признака определялось среднеарифметическое значение (M) и его ошибки (m), минимальное и максимальное значение и среднеквадратичное отклонение в вариационных рядах. Оценку значимости различий между показателями вычисляли по критерию t -Стьюдента. При несоответствии нормальности распределения по тесту Колмогорова-Смирнова использовался непараметрический анализ по критерию Манна-Уитни. Для определения связи между варьирующими признаками был проведен корреляционный анализ, при помощи которого изучалась частота и степень сопряженности между изучаемыми признаками. Коэффициенты корреляции считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Для верификации изменений, которые могли наблюдаться у животных, в этом эксперименте был проведен электрокардиографический и гистологический контроль.

Электрокардиографический контроль выявил следующие изменения у экспериментальных животных. Через 24 ч после введения адреналина по ЭКГ наблюдалось некоторое ускорение тахикардии до 240 уд в мин, изменений сегментов не выявлялось. Через неделю после ежедневного введения адреналина или адреналина на фоне аллоксана на ЭКГ отмечалась депрессия сегмента ST и выявлялся непостоянный, отрицательный зубец T, что, по-видимому, свидетельствовало о наличии диффузного или мелкоочагового характера поражения миокарда, который свидетельствовал о развитии МИМ.

Гистологический контроль срезов из сердечной мышцы крыс с МИМ показал, что морфологические изменения через сутки после введения адреналина выражались некоторым набуханием кардиомиоцитов, появлением венозной гиперемии, усилением агрегации тромбоцитов в коронарных сосудах. Через неделю после начала введения адреналина наблюдались выраженные расстройства гемодинамики за счет образования агрегатов форменных элементов крови в артериолах. Процесс носил диффузный характер. Кроме того, было выявлено поражение кардиомиоцитов, которое носило островковый характер, отмечалась частичная потеря поперечно-полосатой исчерченности. Полиморфноклеточная инфильтрация с преобладанием лейкоцитов концентрировалась вдоль границ островков измененных кардиомиоцитов.

У крыс с МИМ кислород-зависимую функциональную активность нейтрофилов исследовали с помощью НСТ-теста (табл. 1). Результаты исследования показали, что уже одно только снижение продукции инсулина с помощью аллоксана увеличивало величину сНСТ-теста почти вдвое. Однократное введение адреналина повышало показатели сНСТ-теста уже более чем в 3 раза. Длительное повышение катехоламинов на фоне сниженной продукции инсулина увеличивало показатели сНСТ-теста в 3,5 раза. Показатели индуцированного зимозаном НСТ-теста повышались по мере нарастания изменений гормонального фона гораздо медленнее: аллоксан увеличивал показатели зНСТ-теста всего на 10%, однократное введение адреналина — на 35%, длительное введение адреналина на фоне аллоксана — на 54%.

Наиболее информативным в отношении нейтрофильных резервов биоцидности является анализ динамики индекса стимуляции, который рассчитывается отношением показателей зНСТ-тест/сНСТ-тест.

Таблица 1. Средние показатели спонтанного и индуцированного НСТ-теста в нейтрофилах крыс с МИМ на 14-е сутки эксперимента

Условия опытов	Контроль (n=12)	Аллоксан (n=12)	Адреналин (n=12)	Адреналин + Аллоксан (n=12)
сНСТ, %	5,3±0,33	10,2±1,11*	16,8±3,08*	18,8±1,49*
эНСТ, %	16,2±1,11	17,9±1,43	21,9±2,89*	24,9±1,95*
ИС, %	3,05±0,07	1,75±0,06*	1,3±0,03*	1,3±0,03*

*p<0,05 по сравнению с контролем

Таблица 2. Изменение содержания лизосомальных катионных белков в нейтрофилах крыс под влиянием аллоксана и адреналина (7-е сутки эксперимента)

Показатель	Контроль (n=11)	Аллоксан (n=10)	Адреналин + Аллоксан (n=10)
СЦК, усл.ед.	0,8±0,04	0,9±0,04	0,6±0,04*
ВАК, на 100 нейтрофилов	2,1±0,06	6,7±0,12*	1,8±0,04*
САК, на 100 нейтрофилов	44,6±3,17	52,2±2,30	32,4±2,15*
НАК, на 100 нейтрофилов	53,4±3,28	40,4±3,03*	65,8±4,28

*p<0,05 по сравнению с контролем. СЦК – средний цитохимический коэффициент, НАК – низкоактивные клетки, САК – среднеактивные клетки, ВАК – высокоактивные клетки

Таблица 3. Изменения содержания цитокинов в сыворотке крови у крыс в динамике развития МИМ

Условия опытов	Контроль (n=7)	МИМ 1 сут (n=7)	МИМ 3 сут (n=7)	МИМ 14 сут (n=7)
ТНФ α пкг/мл	5,5±0,03	7,3±1,09*	10,7±1,11*	12,6±1,23*
Ил-1 β (пкг/мл)	6,0±0,18	7,4±0,67	8,3±0,64*	11,1±0,78*
Ил-6 (пкг/мл)	2,0±0,08	2,8±0,08	5,8±0,13*	11,0±0,38*

*p<0,05 по сравнению с контролем

Структурно-функциональное состояние нейтрофильных лейкоцитов изучалось по кислород-независимой биоцидности с помощью цитохимического ЛКТ-теста. Результаты этого исследования представлены в табл. 2.

У крыс с МИМ в соответствии с динамикой биоцидности нейтрофилов содержание в крови провоспалительных цитокинов ТНФ α и интерлейкина-1 β с первых суток эксперимента нарастало по мере развития изменений в миокарде (табл. 3). Выработка ИЛ-6 начинала возрастать гораздо позже – на третьи сутки МИМ.

Обсуждение

Повышенное содержание катехоламинов в мышце сердца обуславливает чрезмерное увеличение потребления им кислорода и субстратов метаболизма, намного превосходящего возможности их доставки с кровью даже по максимально расширенным коронарным артериям [6, 7]. Таким образом, можно сделать заключение, что с помощью гормональных перестроек, имитирующих стрессорные изменения, воспроизводятся изменения, характерные для метаболического инфаркта миокарда.

Гормональные перестройки в организме экспериментальных животных ведут к значительному снижению биоцидных резервов в нейтрофилах крови. На-

более сильное падение индекса стимуляции отмечалось у крыс, которым на фоне нарушенной продукции инсулина под влиянием аллоксана в течение 6 дней вводили адреналин, т.е. именно у тех животных, у которых были более всего выражены деструктивные изменения в миокарде.

Как видно из таблицы 2, у крыс с МИМ отмечалось резкое снижение (на 33%) среднего цитохимического коэффициента уже на третьи сутки после окончания введения адреналина на фоне снижения продукции инсулина под влиянием аллоксана. Снижение показателей среднего цитохимического коэффициента сопровождалось уменьшением высоко- и среднеактивных клеток с параллельным увеличением низкоактивных клеток, что свидетельствует о дегрануляции нейтрофилов, подтверждающейся косвенно, и повышением активности лизосомальных ферментов в крови, источником которых могут быть, помимо поврежденной сердечной мышцы, также клетки крови, в первую очередь – клетки-фагоциты: нейтрофилы и моноциты.

Заключение

Экспериментальное моделирование гормональной перестройки, характерной для инфаркта миокарда, выявило связь воспалительных реакций, сопровождающих повреждение миокарда, с повышением вы-

работки катехоламинов в организме животных. Определенное значение в этом имеют также сопутствующие метаболические изменения. Все указанные некротические и воспалительные процессы были выражены значительно острее, если у крыс предварительно снижали уровень инсулина введением им небольших доз аллоксана.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. Kamyshnikov V.S. Handbook of clinical and biochemical laboratory diagnostics. Minsk: Belarus'; 2000. Russian (Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Минск: Беларусь; 2000).
2. Klimov A.N., Nikul'cheva N.G. Lipids, lipoproteins and atherosclerosis. St. Petersburg: Piter; 1995. Russian (Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб: Питер; 1995).
3. Panin L.E., Mayanskaya N.N. Lysosomes: role in adaptation and recovery. Novosibirsk: Nauka; 1987. Russian (Панин Л.Е., Маянская Н.Н. Лизосомы: роль в адаптации и восстановлении. Новосибирск: Наука; 1987).
4. Mayanskiy D.N. Lectures on clinical pathology. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. Russian (Маянский Д.Н. Лекции по клинической патологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008).
5. Meerson F.Z. The pathogenesis and prevention of stress and ischemic heart damage. Moscow: Meditsina; 1984. Russian (Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина; 1984).
6. Pigarevskiy V.E. New in clinical and morphological assessment of the functional state of neutrophil granulocytes. Clinical morphology of neutrophilic granulocytes. Leningrad: Nauka; 1988. Russian (Пигаревский В.Е. Новое в клинико-морфологической оценке функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов. Клиническая морфология нейтрофильных гранулоцитов. Л.: Наука; 1988).
7. Bagchi D., Das D.K., Engelman R.M. et al. Polymorphonuclear leucocytes as potential source of free radicals in the ischaemic-reperfused myocardium. Eur Heart J 1990; 11: 800–813.

Поступила: 06.06.2012
Принята в печать: 17.07.2012

ОБСТРУКТИВНЫЙ КОРОНАРНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: НЕУЛОВИМАЯ СВЯЗЬ!

M. Marzilli^{1*}, C.N.B. Merz², W.E. Boden³, R.O. Bonow⁴, P.G. Capozza¹, W.M. Chilian⁵, A.N. DeMaria⁶, G.Guarini¹, A. Huqi¹, D. Morrone¹, M.R. Patel⁷, W.S. Weintraub⁸

¹ Кафедра кардиохирургии, отделение кардиологии, Университетский госпиталь Пизы, Пиза, Италия

² Кардиологическое отделение, Женский кардиологический центр, Институт сердца Седарс-Синай, Лос-Анджелес, Калифорния

³ Отделение терапии, Олбани Страттон ВА, медицинский центр, Олбани, Нью-Йорк

⁴ Отделение терапии, Северо-западный университет, Чикаго, Иллинойс

⁵ Отделение интегральных медицинских наук, Северо-восточный медицинский университет Огайо, Рутстаун, Огайо

⁶ Отделение кардиологии, Университет Калифорнии, Сан-Диего, Сан-Диего, Калифорния

⁷ Отделение кардиологии, Медицинский центр университета Дюка, Дарем, Северная Каролина

⁸ Система здравоохранения Кристиана, Ньюарк, Делавэр

Адаптированный перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology) под контролем экспертов ВНОК. Статья M. Marzilli, C.N.B. Merz, W.E. Boden, R.O. Bonow, P.G. Capozza, W.M. Chilian, A.N. DeMaria, G.Guarini, A. Huqi, D. Morrone, M.R. Patel, W.S. Weintraub «Obstructive Coronary Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease: An Elusive Link!» впервые опубликована в журнале J Am Coll Cardiol 2012; 60(11):951-956; doi:10.1016/j.jacc.2012.02.082 © 2012 by the American College of Cardiology Foundation

Перевод: Горобец П.Ю.

Обструктивный коронарный атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: неуловимая связь!

M. Marzilli^{1*}, C.N.B. Merz², W.E. Boden³, R.O. Bonow⁴, P.G. Capozza¹, W.M. Chilian⁵, A.N. DeMaria⁶, G.Guarini¹, A. Huqi¹, D. Morrone¹, M.R. Patel⁷, W.S. Weintraub⁸

¹Кафедра кардиохирургии, Отделение кардиологии, Университетский госпиталь Пизы, Пиза, Италия

²Кардиологическое отделение, Женский кардиологический центр, Институт сердца Седарс-Синай, Лос-Анджелес, Калифорния

³Отделение терапии, Олбани Страттон ВА, медицинский центр, Олбани, Нью-Йорк

⁴Отделение терапии, Северо-западный университет, Чикаго, Иллинойс

⁵Отделение интегральных медицинских наук, Северо-восточный медицинский университет Огайо, Рутстаун, Огайо

⁶Отделение кардиологии, Университет Калифорнии, Сан-Диего, Сан-Диего, Калифорния

⁷Отделение кардиологии, Медицинский центр университета Дюка, Дарем, Северная Каролина

⁸Система здравоохранения Кристиана, Ньюарк, Делавэр

Согласно современной патофизиологической модели хронической ишемической болезни сердца (ИБС), ишемия миокарда и стенокардия напряжения возникают в результате наличия атеросклеротической бляшки в коронарной артерии, в связи с чем клиническое лечение ИБС сосредоточено на выявлении и устранении стеноза. Хотя данный подход применяется на практике уже много лет, некоторые факты, включая недостаточное влияние этого подхода на прогноз, свидетельствуют о том, что такая прямая связь может представлять собой слишком упрощенный взгляд на ИБС. В частности, в многочисленных исследованиях было показано, что ИБС может быть как при наличии, так и в отсутствии коронарной болезни сердца, и что атеросклероз – всего лишь один из элементов в комплексном многофакторном патофизиологическом процессе, включающем также воспаление, нарушение микроциркуляции, эндотелиальную дисфункцию, тромбоз и ангиогенез. Более того, высокая частота рецидивов выделяет тот факт, что у пациентов со стабильной ИБС устранение стеноза не оказывает воздействия на лежащие в основе патологические механизмы, что ведет к прогрессированию других поражений. Предлагаемая в этом обзоре модель смещает фокус с обструктивного атеросклероза коронарных артерий на клетки миокарда, где, собственно, и возникает ишемия. Если клетку миокарда расположить в центре этой модели, появляется возможность учесть все возможные потенциальные патологические факторы и, как следствие, разработать стратегии для защиты кардиомиоцитов от ишемического повреждения, независимо от причинного механизма.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, многофакторный, реваскуляризация.

РФК 2012;8(5):721–726

*Автор, ответственный за переписку: marzilli@med.unipit.it

Доктор M.R. Patel оказывает консультационные услуги в компаниях Genzyme, Ortho McNeil Jansen, и Bayer Healthcare, входит в состав совета экспертов в компаниях Genzyme и AstraZeneca. Он получал исследовательские гранты от компаний Johnson & Johnson, Национального института сердца, легких и крови (NHLBI), Агентства по исследованиям и качеству в здравоохранении (AHRQ) и компании Maquet. Все остальные авторы сообщили, что у них нет отношений, касающихся содержания данной статьи, о которых необходимо заявлять. Карл Дж. Пепин (Carl J. Pepine) являлся приглашенным редактором данной статьи.

Рукопись поступила 06.12.2011; переработанная рукопись получена 17.01.2012, принята 28.02.2012.

В 1974 г. Гоулд и Липскомб (Gould, Lipscomb) [1] описали воздействие прогрессирующего сужения коронарной артерии (КА) на нормальный и максимальный коронарный кровоток. Уменьшение диаметра коронарной артерии на $\geq 50\%$ ограничивает максимальную способность коронарной артерии к дилатации, а уменьшение его на $\geq 85\%$ ограничивает коронарный кровоток в состоянии покоя. Эти лабора-

торные наблюдения вскоре были перенесены на клиническую практику, где атеросклеротическое сужение просвета коронарной артерии $\geq 50\%$ было определено как гемодинамически значимый коронарный стеноз, а сужение просвета $\geq 85\%$ – как критически значимый стеноз [2]. Концепция «критически значимого стеноза коронарных артерий» затем превратилась в концепцию «стеноза, вызывающего ишемию». На ос-

новании этой цепочки постулатов, коронарный стеноз и, следовательно, атеросклеротическая обструкция, были широко признаны как согласующиеся причины ишемической болезни сердца (ИБС). Таким образом, к тому времени, когда появилась сравнительно простая процедура чрескожного коронарного вмешательства, позволяющая устранить атеросклеротическую обструкцию [3], кардиологическое сообщество отреагировало на это большим энтузиазмом и сразу одобрило данный метод.

Тем не менее, после выполнения сотен тысяч таких процедур во всем мире, анализ исходов не поддержал первоначального энтузиазма, за исключением случаев восстановления просвета остро окклюзированных артерий у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМСП ST). Несколько фактов свидетельствуют о том, что прямая связь между хроническим коронарным атеросклерозом и ИБС была принята как сама собой разумеющаяся, и может представлять чрезмерно упрощенный взгляд на ИБС. У многих пациентов с подтвержденной ишемией миокарда отсутствуют очевидные признаки коронарного атеросклероза при ангиографии, и наоборот, некоторые пациенты с тяжелой обструкцией коронарных артерий никогда не испытывали боли за грудиной, и у них никогда не было признаков ишемии миокарда [4,5]. Более того, у существенной части пациентов, прошедших реваскуляризацию миокарда, ишемия миокарда сохраняется или повторно возникает после короткого временного интервала, и в целом плановое устранение или шунтирование стеноза слабо влияет на прогноз [6–14]. Эти несоответствия между теорией и клинической практикой должны заставить нас серьезно задуматься над тем, является ли связь между тяжестью атеросклеротической обструкции и ИБС абсолютной и рассмотреть ИБС как комплексное многофакторное состояние.

Вопреки существующим представлениям, не всегда есть связь между коронарной болезнью сердца и ИБС

В клинической практике восприятие того, что имеется прямая причинная зависимость между обструктивной коронарной болезнью сердца (КБС) и ИБС привела к тому, что понятия КБС и ИБС стали в высшей степени синонимами. Диагноз ИБС у пациента, имеющего стенокардию и ишемию миокарда, принимается только тогда, когда при коронарной ангиографии выявляется значимая атеросклеротическая обструкция КА. У такого же пациента с сопоставимыми признаками ишемии, но без атеросклеротической обструкции по данным коронарной ангиографии, обычно ставится подозрение на ИБС или диагноз отрицается. Аналогично, чувствительность и специфичность провокационных тестов устанавливают в основном, исходя из наличия или

отсутствия коронарного атеросклероза, а не доказательств ишемии миокарда. Как результат, диагностика, профилактика и лечение ИБС сконцентрированы на наличии и тяжести коронарного атеросклероза [15].

Тем не менее, концепция атеросклеротического стеноза коронарных артерий как необходимой и достаточной причины ишемии миокарда не выдерживает серьезного испытания. По сути, крупное исследование не смогло показать, что у всех пациентов с атеросклеротическими поражениями КА имеется ИБС и, наоборот, что у всех пациентов с ИБС имеется обструктивный коронарный атеросклероз. Среди когорты 163 пациентов с приступами стенокардии только у 39 пациентов Lin и соавт. [16] обнаружили обструкцию КА, а у 105 пациентов — необструктивные поражения КА. Следует отметить, что у 15 из 39 пациентов с поражениями, ограничивающими кровоток, результаты нагрузочных проб для выявления ишемии миокарда были отрицательными.

Хотя атеросклеротический процесс часто прогрессирует с исходом в развитие стеноза, ограничивающего кровоток, большинство пациентов умирают от острого коронарного синдрома (ОКС) чаще по причине разрыва бляшки, а не прогрессирующего стеноза [17].

В одном исследовании анализ аутопсии показал, что у 60% молодых людей, умерших в результате несчастного случая, суицида или убийства имелись бляшки в передней нисходящей ветви левой коронарной артерии 2 степени и выше по классификации Американской ассоциации сердца (American Heart Association), но никогда не было ИБС [18]. Поскольку в Западных популяциях частота развития стенокардии, по оценкам, остается <30% у пожилых людей (>65 лет), вероятно, что у значительного числа этих молодых мужчин в будущем никогда не возникла бы ИБС [19,20]. В другой серии патологоанатомических исследований было показано, что хотя критический коронарный стеноз имелся более чем у 90% пациентов с острой и хронической ИБС, он также достигал 50% у лиц без ИБС в анамнезе в группе контроля [21]. Тромбоз, который был главной характеристикой острого коронарного синдрома, также был обнаружен у 12% пациентов со стабильной стенокардией, 14% пациентов с ишемической кардиомиопатией и 4% контрольных лиц. В 1980 г. в исследовании с участием 212 последовательно поступавших пациентов с ОКС при коронарной ангиографии и электрокардиографии было обнаружено, что у 30,6% пациентов имелись нормальные или почти нормальные сосуды [22]. Аналогично, в крупном исследовании GUSTO IIb (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb) среди пациентов с острыми коронарными синдромами (n=12 142) нормальные коронарные ангиограммы имелись у 30,5% женщин с нестабильной

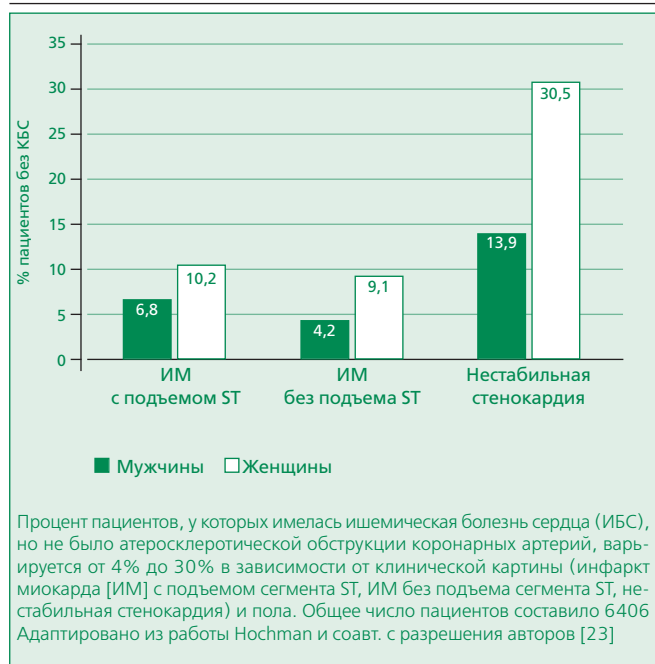


Рисунок 1. Процент пациентов, у которых имелась клиника ИБС, но не было коронарной болезни сердца (КБС)

стенокардией и у 10,2% женщин с ИМСП ST (рис. 1) [23].

Эти данные подтверждают то, что привычное представление об абсолютной связи между КБС и ИБС слишком заужено, поскольку ИБС может иметься как при наличии коронарной атеросклеротической обструкции, так и без нее. Таким образом, наличие или отсутствие атеросклеротических обструкций коронарных артерий имеет ограниченное значение в диагностике и лечении ИБС.

Устранение стенозов не всегда гарантирует устранение ишемии

Гипотеза, центрированная на бляшке, также может быть поставлена под сомнение, когда обсуждаются результаты подхода, основанного на устранении атеросклеротической обструкции КА. Большинство публикаций сходятся в том, что реваскуляризация миокарда на фоне проводимой медикаментозной терапии улучшает симптомы, хотя у многих пациентов стенокардия возвращается через 2–3 года, и не предотвращает инфаркт миокарда и смерть. В исследовании COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) (n=2287), в котором применяли чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) на фоне медикаментозной терапии, через 1 год после ЧКВ симптомы стенокардии все еще сохранялись примерно у 30% пациентов [7]. Интересно отметить, что частота развития стенокардии достоверно не отличалась от таковой у пациентов, которым не проводили процедуру реваскуляризации (рис. 2). Более того, группы пациентов

достоверно не различались по комбинированной конечной точке (смерть, инфаркт миокарда и инсульт), общей смертности, частоте госпитализаций в связи с острым коронарным синдромом и частоте инфаркта миокарда.

Патофизиологическая роль обструктивных поражений в генезе ИБС в дальнейшем была освещена в исследовании FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation), в котором 1005 пациентов с многососудистыми поражениями коронарного русла были рандомизированы в группы с проведением ЧКВ с имплантацией стентов, выделяющих лекарство, и направлялись на процедуру либо под контролем только ангиографии, либо, в зависимости от показателей парциального коронарного резерва (ПКР), в дополнение к данным ангиографии [24]. У пациентов в группе ЧКВ с определением ПКР стентирование выявленных поражений проводили, только если ПКР составляла $\leq 0,80$, тогда как у пациентов в группе ЧКВ, в зависимости от данных ангиографии, стентирование проводили при наличии любых ангиографически значимых поражений. Частота событий за первый год составила 18,3% в группе ангиографии и 13,2% — в группе ПКР (p=0,02). Важно отметить, что через 1 год стенокардия отсутствовала у 78% пациентов в группе ЧКВ по данным ангиографии и у 81% пациентов в группе ЧКВ по данным ПКР (p=0,20). Эти результаты еще больше подтверждают замечание о том, что не все обструктивные поражения КА приводят к ишемии миокарда, что является ключевым принципом парадигмы «КБС–ИБС».



Рисунок 2. Частота стенокардии после ЧКВ в исследовании COURAGE

В дополнение к этому, в недавно проведенном исследовании ($n=1212$) было обнаружено, что даже у пациентов, имевших обструктивную КБС и сердечную недостаточность, не было значимых различий по общей смертности между пациентами в группе медикаментозной терапии и пациентами с комбинацией медикаментозного лечения и проведения коронарного шунтирования [25]. Такие результаты не являются чем-то новым: крупные клинические исследования постоянно указывают на то, что реваскуляризация не оказывает влияния на прогноз, и у значительной части пациентов даже после коронарной реваскуляризации сохраняется стенокардия и результаты нагрузочных проб остаются положительными [8–14].

Эти разочаровывающие результаты в отношении контроля симптомов после реваскуляризации миокарда были приписаны ряду факторов, в том числе неполной реваскуляризации, рестенозу внутри стента и индивидуальным особенностям пациента. Тем не менее, в высокоселективной когорте из 220 пациентов, у которых были исключены любые возможные вмешивающиеся факторы, через 1 месяц после первой процедуры симптомы стенокардии и положительные результаты нагрузочных проб сохранялись у трети пациентов [6]. В исследовании BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) study ($n=407$) через 5 лет после реваскуляризации, поражения миокарда и рецидив стенокардии возникали чаще в связи с прогрессированием обструктивных поражений в ранее не леченных артериях, чем в связи с неудачной реваскуляризацией изначально гемодинамически значимых поражений [10]. Более того, недавно было показано, что ЧКВ при ОКС не препятствует рецидиву ишемических событий в участке, подвергнутом вмешательству, как это было показано в исследовании PROSPECT (Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree) ($n=697$) [9]. В этом исследовании рецидивы основного сердечно-сосудистого события в течение 3 лет после успешно проведенной ЧКВ имелись у 20,4% пациентов. Приблизительно половина этих событий была приписана поражениям, которые были изначально оценены как незначительные поражения, и были незначительными на исходном этапе, тогда как другая половина событий возникла в месте ранее стентированного поражения.

Эти исследования определенно не отвергают пользы реваскуляризации в научно обоснованных ситуациях, таких как ИМСП ST, но они поднимают вопросы по поводу того, следует ли продолжать считать реваскуляризацию радикальным лечением хронической ИБС. Отсутствие влияния на прогноз и высокая частота рецидивов наглядно свидетельствуют о том, что процедуры реваскуляризации устраняют атеросклеротическую обструкцию, но не воздействуют на основное заболевание.

ИБС как сложный патофизиологический процесс

Патофизиологические процессы, происходящие в коронарной бляшке, вызывают огромный интерес на протяжении последних нескольких десятилетий. Как классически описано в учебниках, жировая полоска постепенно увеличивается и превращается в обструктивную атеросклеротическую бляшку, вызывающую ишемию миокарда и стенокардию. На любой стадии этого прогрессирования разрыв бляшки, ее трещина или эрозия могут привести к тромботической окклюзии и способствовать развитию острых коронарных синдромов [26]. Тем не менее, обструктивная бляшка является всего лишь одним из проявлений атеросклеротического заболевания.

Установлено, что целый ряд других механизмов атеросклероза, включая «спонтанный» тромбоз, коронарный вазоспазм, воспаление, микрососудистую дисфункцию, эндотелиальную дисфункцию и ангиогенез, также способны форсировать развитие ишемии миокарда [27–29].

В серии из 132 аутопсий сердец пациентов, умерших от причин, не связанных с ССЗ, было обнаружено, что коронарные тромбы перекрывают интиму коронарных сосудов независимо от типа и тяжести бляшки [27]. Дисфункция эндотелия, которая, как было показано, играет важную роль в развитии ИБС в связи с регуляцией сосудистого тонуса, активности тромбоцитов, адгезии лейкоцитов и тромбоза, является предиктором ИБС у пациентов с обструктивным атеросклерозом или без него [30–32]. В исследовании с участием 308 пациентов, которым проводилась катетеризация сердца, были независимо спрогнозированы острые сердечно-сосудистые события на основании эндотелиальной дисфункции эпикардальных артерий и микрососудистого русла как у пациентов с нормальными коронарными артериями, так и у пациентов с коронарными окклюзиями [32]. Воспаление также является важнейшим компонентом этого патологического процесса. Макрофаги, образовавшиеся из моноцитов, и Т-лимфоциты вырабатывают и секретируют молекулы медиаторов, такие как цитокины, хемоцины, факторы роста, ферменты и дезинтегрины, которые активируют эндотелиальные клетки, повышают сосудистую реактивность и вызывают пролиферацию гладкомышечных клеток и приводят к прогрессированию поражений [30]. В частности, было показано, что С-реактивный белок в плазме является одним из факторов риска ИБС у мужчин среднего возраста без ИБС, и его уровни были повышены у пациентов со стенокардией независимо от наличия обструктивных поражений [33,34]. Наконец, вазомоторная дисфункция, которая традиционно считается предшественником атеросклероза, как было показано, является независимым предиктором ИБС у

женщин как с минимальным стенозом эпикардиальных артерий и подозрением на ишемию, так и без них [35].

Женщины представляют популяцию пациентов, у которых признаки ИБС как многофакторного заболевания представлены наиболее четко [28]. По сути, несмотря на более низкую степень коронарного атеросклероза, уровень заболеваемости и смертность от ИБС у женщин такие же, как и у мужчин [36]. У этой категории пациентов заболеваемость и смертность, связанные с ИБС, служат движущей силой в изучении других причин ишемии миокарда. В свете этих умозаключений, коронарная микрососудистая дисфункция при хронической стенокардии почти всегда считается заболеванием женщин.

Таким образом, большое число фактов подтверждают то, что обструктивный атеросклероз не является ни достаточной, ни необходимой причиной ИБС, а всего лишь — одним из компонентов сложного патофизиологического процесса. Хотя эти механизмы редко принимаются во внимание в клинической практике, несколько других причин ИБС упоминаются в общепринятом определении инфаркта миокарда [37], а также в недавнем обзоре рекомендаций по лечению острого коронарного синдрома [38].

Смена парадигмы патогенеза ИБС

Учитывая противоречия, связанные с подходом, ориентированным на центральную роль обструктивной бляшки, представляется вполне обоснованным сдвиг парадигмы в сторону многофакторного характера ИБС. Наше внимание должно быть сфокусировано на мик-

рососудистом русле, где начинается ишемия миокарда, и на кардиомиоците. Если в центре этой модели разместить кардиомиоцит, то все потенциальные патологические воздействия, которые могут привести к нестабильной стенокардии, острому инфаркту миокарда и внезапной смерти, могут быть учтены, начиная с обструктивного атеросклероза, также включая воспаление, эндотелиальную дисфункцию, микрососудистую дисфункцию, дисфункцию тромбоцитов, тромбоз и вазомоторную дисфункцию (рис. 3).

Соответственно, в диагностике и стратегии лечения нам следует сфокусироваться скорее на ишемии миокарда, чем на обструктивном коронарном атеросклерозе. Парциальный коронарный резерв — ценный инвазивный инструмент оценки гемодинамической значимости обструкций эпикардиальных артерий. Время до развития депрессии сегмента ST при нагрузке, степень и выраженность депрессии сегмента ST, тяжесть и протяженность дефектов перфузии при сцинтиграфии миокарда позволяют провести независимую оценку ишемии миокарда, которую нельзя игнорировать при отсутствии значимого стеноза (ложноположительный результат) или воспринимать как само собой разумеющееся при наличии значимого стеноза (ложноотрицательный результат).

В повседневной практике такое смещение фокуса может иметь большое значение как в выявлении механизмов, ответственных за ишемию, и применении специфических методов лечения для каждого пациента, так и в разработке стратегий, позволяющих защитить



Рисунок 3. Предлагаемое изменение парадигмы патогенеза ИБС

кардиомиоциты от ишемического повреждения, независимо от причинного механизма [39,40].

Заключение

Большой объем доказательств окончательно убеждает в том, что обструкция коронарной артерии — всего лишь один из элементов сложного многофакторного патофизиологического процесса, который приводит к ИБС, и что наличие обструктивных поражений у пациентов с ИБС не обязательно играет ведущую роль. Очевидно, что необходим всеобъемлющий подход

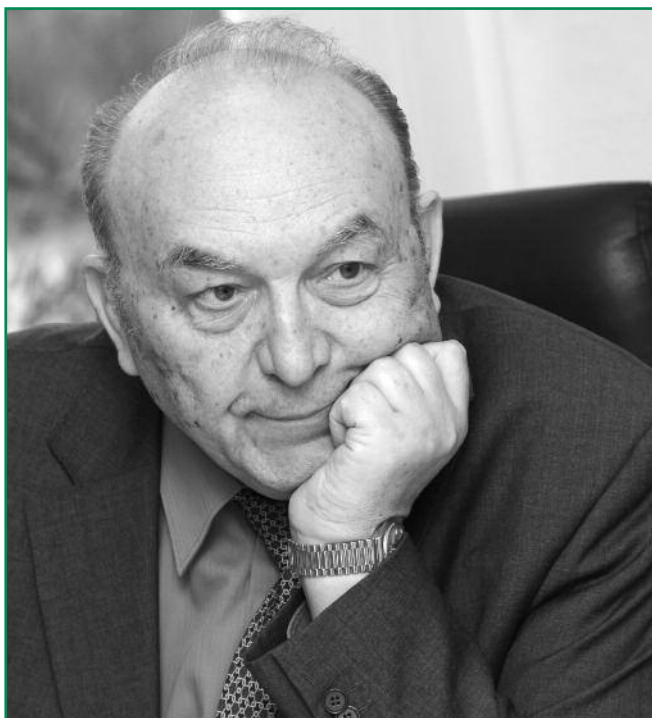
для совершенствования профилактических и терапевтических стратегий и уменьшения заболеваемости и смертности. Для достижения такого результата мы предлагаем пересмотреть существующий подход, чтобы принимать во внимание не только коронарные сосуды, но и кардиомиоциты.

Благодарность

Авторы благодарят Helene Dassule, PhD за редакторскую поддержку.

Литература

- Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974;34:48–55.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e44–122.
- Gruntzig A, Hirzel H, Goebel N, et al. Percutaneous transluminal dilatation of chronic coronary stenoses. First experiences [article in German]. *Schweiz Med Wochenschr* 1978;108:1721–3.
- Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886–95.
- Douglas PS, Patel MR, Bailey SR, et al. Hospital variability in the rate of finding obstructive coronary artery disease at elective, diagnostic coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:801–9.
- Marzilli M, Huqi A, Morrone D. Persistent angina: the Araba Phoenix of cardiology. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10 Suppl 1: 27–32.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503–16.
- Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1161–70.
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226–35.
- Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL, et al. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:766–74.
- Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, et al. The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1743–51.
- Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:177–84.
- Deligonul U, Vandormael MG, Shah Y, Galan K, Kern MJ, Chaitman BR. Prognostic value of early exercise stress testing after successful coronary angioplasty: importance of the degree of revascularization. *Am Heart J* 1989;117:509–14.
- Adamu U, Knollmann D, Alrawashdeh W, et al. Results of interventional treatment of stress positive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2010;105:1535–9.
- Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-STElevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:e215–367.
- Lin F, Shaw LJ, Berman DS, et al. Multidetector computed tomography coronary artery plaque predictors of stress-induced myocardial ischemia by SPECT. *Atherosclerosis* 2008;197:700–9.
- Narula J, Strauss HW. The popcorn plaques. *Nat Med* 2007;13:532–4.
- McGill HC, Jr., McMahan CA, Zieske AW, et al. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation* 2000;102:374–9.
- Mittelmark MB, Psaty BM, Rautaharju PM, et al. Prevalence of cardiovascular diseases among older adults. The Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1993;137:311–7.
- Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341–81.
- Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, et al. Coronary atherosclerotic plaques with and without thrombus in ischemic heart syndromes: a morphologic, immunohistochemical, and biochemical study. *Am J Cardiol* 1991;68:368–508.
- Marzilli M, Goldstein S, Trivella MG, Palumbo C, Maseri A. Some clinical considerations regarding the relation of coronary vasospasm to coronary atherosclerosis: a hypothetical pathogenesis. *Am J Cardiol* 1980;45:882–6.
- Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes II Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:226–32.
- Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213–24.
- Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607–16.
- Abrams J. Clinical practice. Chronic stable angina. *N Engl J Med* 2005;352:2524–33.
- Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, et al. Coronary thrombosis in non-cardiac death. *Coron Artery Dis* 1993;4:751–9.
- Vaccarino V, Badimon L, Corti R, et al. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Position paper from the working group on coronary pathophysiology and microcirculation of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2011;90:9–17.
- Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010;121:2317–25.
- Koenig W, Khuseynova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:15–26.
- Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, et al. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1688–96.
- Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106:653–8.
- Ulucay A, Demirbag R, Yilmaz R, et al. The relationship between plasma C-reactive protein levels and presence and severity of coronary stenosis in patients with stable angina. *Angiology* 2007;58:657–62.
- Pirro M, Bergeron J, Dagenais GR, et al. Age and duration of follow-up as modulators of the risk for ischemic heart disease associated with high plasma C-reactive protein levels in men. *Arch Intern Med* 2001;161:2474–80.



СОВРЕМЕННЫМ ВРАЧАМ НЕ ХВАТАЕТ ЖЕРТВЕННОСТИ И МИЛОСЕРДИЯ

Так считает академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства СССР, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 МГМСУ Анатолий Иванович Мартынов. Он – один из ведущих специалистов по изучению сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, с хронической сердечной недостаточностью и дисплазией соединительной ткани. Анатолий Иванович любезно согласился встретиться с корреспондентом журнала и рассказал, как можно оздоровить россиян и что для этого необходимо сделать государству.

– Анатолий Иванович, я посмотрела Ваш послужной список, и он впечатляет: Вы и практикующий врач, и ученый, и руководитель. К чему все-таки душа расположена больше всего?

– Я всегда считал врачебную деятельность самой интересной, особенно в сочетании с научной. Административная работа мне, как врачу, мешала. Но не от всех должностей мог отказаться. А вот один из моих учителей, профессор Виталий Георгиевич Попов сразу же отметал поручения, непосредственно не касавшиеся его врачебной деятельности. «Я, – говорил он, – врач, а всем остальным пусть занимаются другие». При закрытых дверях иногда уточнял: «Пусть этим занимаются те, кто не удался, как врач». Виталий Георгиевич не хотел их обидеть, он считал, что у каждого человека своя стезя.

– Я не первый раз встречаюсь с кардиологом. Все дают простые советы, как продлить жизнь, обезопасить сердце: не курить, не пить, заниматься физкультурой, не переедать. Но получается, что следовать даже этим простым советам россиянам трудно. Почему, как Вы думаете, мы так небрежно относимся к своему здоровью?

– Вы задали интересный, но трудный вопрос. На мой взгляд, причина в том, что менталитет россиян, да и советских граждан, в корне отличается, и отличался от менталитета населения других стран. Если иностранцев учат беречь здоровье с детства – там за него надо платить, то в России о здоровье начинают заботиться, только когда заболевают. Может быть, потому, что в Советском Союзе здравоохранение было бесплатным.

Конечно, это прекрасно, когда государство берет на себя расходы по сохранению здоровья нации, но плохо, если гражданин начинает думать, что этим должно заниматься только государство. Это неправильная позиция. Отсутствие у наших граждан понимания того, что о здоровье надо заботиться с детства, предупреждать болезни грядущей старости, не обременять в

будущем родных и близких, приводит к печальным последствиям. А если говорить о вредных привычках россиян, то с этим беда: по уровню потребления табака, например, Россия занимает второе место после Китая. Но если учесть численность населения Поднебесной – 1,5 миллиарда, и России – менее 143 миллионов, мы выходим на первое место в мире. У нас курит 39,1 % населения, в Китае около 22 %. Печально, что молодежь стала много курить, и девочки – больше мальчиков. Мне это совершенно непонятно: будущие мамы, казалось бы, должны понимать, что у них впереди беременность, кормление грудью, они будут растить детей, ухаживать за родителями, и так далее. Но наша молодежь об этом не задумывается, видимо, считает: мне сейчас хорошо, а что будет завтра – неважно. Складывается впечатление, что все живут одним днем.

С девяностых годов двадцатого века, с началом периода новой демократии, это проявляется особенно сильно. В советские годы молодежь, дети были под присмотром комсомола, пионерии. У общества была другая идеология. Меня, например, как и моих сверстников, воспитали родители, окружение, комсомол и партия. Конечно, партия не была идеальным инструментом, но сдерживала негативные порывы и растила молодежь. Мы дорожили партийным и комсомольским билетом и понимали, что за дурные поступки последует расплата – исключение из партии, комсомола. Это был действенный элемент воспитания. Сейчас его нет, наши дети предоставлены сами себе. Последствия хорошо известны: в России появились бродяжки, дети-алкоголики, дети-наркоманы, юные преступники. Молодежь идет в ночные клубы и садится там на наркотики. У нас были танцплощадки, мы тоже гуляли с девочками, но выросли без ночных клубов. На что способен человек, который не спал всю ночь? Ни с семьей пообщаться, ни на работу пойти отдохнувшим он не может. Многие это видят, но бездействуют, потому что владельцы ночных клубов покупают всех. Я считаю

ситуацию провокационной: медики против ночных клубов, ночные загулы наносят огромный вред здоровью. Государству пора вмешаться в ситуацию и запретить хотя бы молодежи проживать в них свою жизнь.

– Это хороший пример безрассудного отношения россиян, особенно молодежи, к своему здоровью. Как можно исправить ситуацию?

– На мой взгляд, в первую очередь необходимо резко поднять медицинскую грамотность населения. Хорошо, что на телевидении, в печатных СМИ появились передачи, которые дают современную информацию о здоровье. Но до основной массы она, к сожалению, не доходит. Но если перелом в сознании людей не произойдет, если человек не начнет сам заботиться о своем здоровье, перспектива у нации не оптимистичная: сегодня государство не в состоянии оплатить все виды современной медицинской помощи всем нуждающимся. По статистике Минздрава, продолжительность жизни в России увеличилась на 4 года. Но качество жизни стариков зависит от здоровья, которое формировалось на протяжении всей жизни. Если мы сами его не сформируем, на государство обижаться не надо. В других странах старики обеспечены лучше, чем в России. Правда, они всю жизнь платят большую накопительную страховку на здоровье. У нас подобного налога нет. А страховые взносы, которые только начинают формироваться, эту проблему не решают и не решат до тех пор, пока у большинства людей не будет достойной зарплаты.

Возвращаясь к просветительской работе, хочу напомнить, что в советское время был санпросвет, школы и университеты здоровья. И как бы мы их ни критиковали, они приносили большую пользу. Университет здоровья, например, мог собрать аудиторию до двух тысяч человек, они внимательно слушали, как правильно питаться, воспитывать и кормить детей, как вести себя в той или иной ситуации. Сейчас человек может получить грамотную консультацию только от врача, а у него нет времени поговорить с пациентом, на которого в поликлинике отводится в среднем 15 минут. За это время его надо расспросить, осмотреть, выписать лекарство, сделать запись в истории болезни. Врач не в состоянии уделить пациенту столько внимания, сколько необходимо. Сегодня роль советских просветительских организаций в какой-то мере играют профессиональные общества — кардиологов, терапевтов и т.д., специалисты создают свои школы, встречаются с населением. Хороший опыт наработан школой кардиологического профиля в городе Жуковском в Подмоскovie, там очень результативный главный кардиолог. Он обратил внимание на то, как болеют люди, посещающие школу, и не посещающие. Разница в госпитализации — в три раза в пользу «учеников». Это плоды своевременного просвещения и самоорганизации. Каждый россиянин должен знать, когда и как принимать лекарства, правильно питаться и в случае необходимости суметь оказать первую помощь себе и своим близким.

– Врачи советуют ограничить потребление соли. Действительно ли она так вредна?

– В доме ее вообще не должно быть. Весь мир знает о прямой зависимости гипертонии от чрезмерного потребления соли. Но россияне ее очень любят. Наша задача — убедить их отказаться от соли, а производителей продуктов питания — не пересаливать свои изделия, например, колбасы. Но сделать это нелегко: соль не только консервант, но и вес. Она стоит гораздо де-

шевле мяса, поэтому, когда речь идет о тоннах производства, удержаться и не сэкономить на мясе, добавив лишние килограммы соли, вряд ли кто сможет. Хотя, если убедить производителей думать не только о личной выгоде, но и о здоровье населения, гипертонии, инсультах и инфарктах миокарда будет меньше. К сожалению, ни государственной поддержки, ни понимания ситуации у производителей врачи добиться не могут. На мой взгляд, Министерство здравоохранения должно потребовать у власти ввести в государственный стандарт жесткое ограничение соли во всех продуктах. ВОЗ, например, рекомендует 6 граммов соли в сутки. А москвичи употребляют в среднем 15 граммов — в два с половиной раза больше нормы.

Еще одна проблема, на которую хочу обратить внимание руководителей государства: списки и распределение бесплатных лекарств. Мы знаем, что бесплатные лекарства у нас есть, и их получает большая группа людей — ветераны войны, инвалиды и другие группы населения. Но россиян, нуждающихся в бесплатных лекарствах, гораздо больше. Например, регулярный прием статинов, признанных наиболее действенными для профилактики прогрессирования атеросклероза, уменьшает риск инсультов и инфарктов миокарда в среднем на 35 процентов. Но статины дорогие, поэтому убедить пациентов принимать их постоянно, невозможно. Мы, российские врачи, считаем, что в интересах здоровья нации лекарства, корректирующие наиболее распространенные социально значимые болезни, должны быть бесплатными, либо очень дешевыми. Нельзя сказать, что власть ничего не делает. Например, финансирование здравоохранения по сравнению с советским периодом выросло существенно. Больницы, поликлиники выглядят очень прилично. Существенно улучшилось оснащение медицинских учреждений современным оборудованием: есть ультразвук, приборы для мониторинга артериального давления и электрокардиограммы, активно внедряются рентгенконтрастные исследования со стентированием сосудов, совершенствуется лабораторная база учреждений и многое другое. Но я убежден: пока в стране в корне не поменяется социальная обстановка, не станут дешевыми лекарства, успехи здравоохранения не окажут существенного влияния на здоровье нации.

Человек должен быть уверен в завтрашнем дне, работать столько, сколько положено по трудовому законодательству. А врачи сегодня работают на полторы-две ставки, многие — в нескольких местах: жизнь дорожает, обеспечить семье достойный уровень жизни становится все труднее. В таком же положении, думаю, и остальные россияне. Мы упускаем и свое здоровье, и воспитание молодого поколения. Если у людей будет достойная зарплата, им не нужно будет метаться между работами. Появится время и на близких, и на свое здоровье, и на досуг. Главные задачи государства — накормить и защитить своих граждан от внешней и внутренней угрозы. Остальные задачи вытекают из этих двух. Если государство их решает успешно, население здорово и процветает.

– Медики ставят этот вопрос перед государством?

– Безусловно. Об этом говорят и члены Комитета Государственной Думы по охране здоровья, и российские сенаторы. Они решают многие вопросы, но этот решить пока не могут.

Однажды в университете на одной из традиционных встреч студенты спросили, за что бы я покритиковал наше правительство. Я ответил, что не компетентен в вопросах политики и

экономики, но понимаю, что нельзя допускать такого оттока капитала из страны. Стабилизационный фонд мы практически подарили США, они крутили наши деньги в своих интересах, а мы остались и без промышленности, и без сельского хозяйства, и без достойных зарплат. И до сих пор наши богачи вывозят деньги за рубеж. Мы говорим: инвестируйте в страну, стройте заводы, создавайте рабочие места, помогайте здравоохранению, школам, детским домам. Но нас не слышат: деньги уходят в офшоры, на футбольные команды и т.п., а это — источник дополнительного финансирования социальных программ. Государство, думаю, могло бы поставить заслон безудержному оттоку капитала.

— Вы занимаетесь преподавательской деятельностью 40 лет. Какие перемены произошли за это время со студентами?

— Несколько лет назад студенческий состав был очень слабым: увеличился поток студентов из южных регионов, а оттуда все приходят с пятерками по ЕГЭ. Несмотря на слабую подготовку таких абитуриентов, мы, по закону, не имеем права их не принять. В этом сложности с ЕГЭ. «Разрулить» эту ситуацию будет непросто.

Радует, что в последние годы основная масса студентов стала лучше учиться. Больше ребят записываются в кружки для углубленного изучения предмета, много читают, у них появилась внутренняя организованность. Могу предположить, что они поняли: государство о них заботиться не будет, свое будущее каждый делает сам. С плохим дипломом и слабой подготовкой тебя никто не возьмет. И мест хороших стало меньше. На селе, правда, вакансий для врачей сколько угодно, но ехать туда никто не хочет. Чтобы сделать работу сельского врача привлекательной для современных выпускников медицинских вузов, государство должно давать им коттедж, хорошую зарплату, машину, тогда они поедут на село. Хотя не всех прельщает и беготня по участку в городе. Большинство врачей хочет работать в больших клиниках, на современном оборудовании.

— Для врача важны и человеческие качества.

— А с человеческими качествами — милосердием и жертвенностью по отношению к больным стало заметно хуже. Например, когда мы учились, преподаватели обратились к нам с просьбой бесплатно ездить в свободное время к прооперированному больному на дом и делать перевязки — медсестер не хватало. И каждый из нас по месяцу ездил. Нам ни зачетов за это не ставили, ни денег не платили. Большинство сегодняшних студентов бесплатно никуда не поедет.

— Там, где работают православные сестры, эти качества сохранились...

— Таких больниц немного, и в них действительно царит дружная идеология и мотивация. Православные все делают во имя Всевышнего, исполняют его заветы. Великий Владимир Петрович Филатов, офтальмолог, был верующим, даже церковь на свои деньги содержал. Среди наших врачей немало верующих, в России даже существует общество православных врачей, я считаю, это неплохо. Верующие врачи очень добросовестные, больше склонны к милосердию, чем неверующие. Сестрички при церковных больницах — напротив нас бывшая Пятая Градская, сей-

час больница святителя Алексия — работают за копейки, но как работают! На базе Первой Градской больницы Москвы есть специальное медучилище для верующих девочек, они идеально ухаживают за больными. У них есть духовная основа для милосердия и самопожертвования. Если у медицинского работника есть эти качества, он будет уважаем и любим всегда и везде. В регионах, например, врачи выживают только благодаря материальной поддержке людей: с зарплатой там катастрофа.

Я не верующий, но всегда очень уважительно относился к религии — мои бабушки, дедушки были верующими людьми, а я хоть и был коммунистом, всегда считал, что России религия нужна, она выполняет положительную, в первую очередь, объединяющую роль и является основой сохранения морали в обществе. Ведь заповеди Христа легли и в основу «Морального кодекса строителя коммунизма», был такой в советское время.

Я согласен с осуждением панк-группы за оскорбление чувств верующих, уверен, что за подобное «выступление», например, в мечети, их бы растоптали. Убежден и в том, что этот так называемый панк-молебен — социально-политическая заказная акция, организованная людьми, враждебно относящимися к нашему обществу. Это — проверка общества на прочность, на раскол. И в какой-то мере она удалась.

— Я слышала, что лучшая система здравоохранения на Кубе.

— Я с ней знаком. Когда Фидель Кастро формировал политику своего правительства, охрану здоровья населения он провозгласил национальным приоритетом, и для создания системы здравоохранения пригласил специалистов из Советского Союза. Консультантом был Евгений Иванович Чазов, который пробыл там почти год. Миссия была неофициальной, поэтому о ней мало кто знал. Евгений Иванович помог организовать там уникальное здравоохранение. В районе обслуживания населения строился коттедж для медицинского персонала и необходимая инфраструктура. Генетика на Кубе была развита так, что иностранцы ездили туда учиться. Ежегодно каждый кубинский врач за счет государства может на месяц поехать в любую страну и специализироваться в том отделении, в котором хочет. У врачей была очень достойная зарплата. Я был свидетелем награждения Евгения Ивановича, когда Фидель Кастро лично вручал ему высокую государственную награду. Это было признание большого вклада советского специалиста в становление и развитие кубинского здравоохранения. На Кубе Е.И. Чазов воплотил в жизнь свою мечту об образцовой системе здравоохранения. В нашей стране этим требованиям отвечала так называемая «кремлевская медицина», которую он создавал и возглавлял более 20 лет. Евгений Иванович создал образец, по которому можно было бы построить всю медицину в нашей стране, но, к сожалению, это оказалось пока недостижимым.

Наталья Долгушина

Анатолию Ивановичу Мартынову 22 октября исполнилось 75 лет. Редакция журнала от всей души поздравляет юбиляра с этой датой и желает крепкого здоровья, творческого долголетия и семейного благополучия.

ПРАВИТЕЛЬСТВО ГОРОДА МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ

26-28 марта 2013 г, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в Московском Международном Форуме Кардиологов, который состоится по инициативе департамента здравоохранения 26-28 марта 2013 г в Москве, в новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро «Ленинский проспект».

Тематика конгресса

- Совершенствование организации помощи кардиологическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых заболеваниях
- Диспансеризация кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на популяционном и индивидуальных уровнях
- Новые медицинские технологии в лечении и профилактике кардиологических больных
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных

Научная программа ФОРУМА включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады и школы для практикующих врачей с участием российских и международных экспертов.

Полная научная программа размещается на официальном сайте международного Форума за 1,5-2 месяца до начала мероприятия.

Информация о Московском международном форуме кардиологов размещена на официальном сайте Форума www.cardioprogress.ru, а также на сайтах партнеров: www.roscardio.ru, www.internist.ru, www.esculap-med.ru.

Тезисы

Стоимость опубликования одних тезисов (одна работа) – 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты за публикацию тезисов освобождаются председатели всех научных симпозиумов.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Реквизиты для перечисления средств для публикации тезисов:

Фонд содействия развитию кардиологии «Кардио-прогресс». 127106, Москва, Гостиничный проезд, 6, 2, оф. 213, ИНН/КПП 7715491092/771501001

ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты:

р/с № 40703810938120000359

в ОАО «Сбербанк России» г. Москва,

БИК 044525225, к/с 30101810400000000225

Указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах Московского Международного Форума Кардиологов 2013.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 февраля 2013 г. Убедительная просьба подавать тезисы заблаговременно.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times – 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

Последовательность действий для направления тезисов:

1. Сохраняем файл с тезисами как **ИвановИИМосква1**

Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов

2) Создаем файл с контактной информацией **КонтактИвановИИМосква1**, где необходимо указать: название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, ФИО одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail)

3) Тезисы направляем в электронном виде в формате Word на tesisi.cardio@gmail.com. В теме письма указываем **ТезисыИвановИИМосква1**. Письмо должно содержать:

- файл с тезисами (в одном файле должны содержаться одни тезисы).
- файл с информацией о контактном лице.

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу, рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И.И., Сидоров С.С.

Областная клиническая больница, Рязань (точку не ставить)

Выставка

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;
- Выставка лекарственных препаратов, современного медицинского оборудования, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

E-mail для заявки на участие в научной программе: programma.cardio@gmail.com

E-mail для заявки на участие в выставке: vistavka.cardio@gmail.com

Финансово-хозяйственные вопросы по проведению Московского международного форума кардиологов осуществляют две уполномоченные организации:

1. Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс».
127106, Москва, Гостиничный проезд,
6, 2, оф. 213,
ИНН/КПП 7715491092/771501001
ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты 40703810938120000359
ОАО «Сбербанк России» г. Москва, БИК 044525225
к/с 30101810400000000225

Ответственный – вице-президент Форума Мамедов Мехман Ниязи оглы, действующий на основании доверенности от 10.04.2012 г.

mmamedov@mail.ru

телефон 8 926 228 3309

2. Региональный благотворительный общественный фонд содействия отечественной медицине и кардиологии

ИНН 7709346026

КПП 770901001

Расчетный счет 40703810000120089996

в ОАО АКБ "ПРОБИЗНЕСБАНК" г. Москва

БИК 044525986

Корреспондентский счет 30101810600000000986

Контактное лицо – Тугеева Эльвина Фаатовна,

elvina.tugeeva@yandex.ru

телефон 8 903 5080767

Проживание

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения форума гостиницах «Спутник», «Салют» и др. Официальным туроператором (бронирование гостиниц, организация трансфера и культурная программа) является Московский Деловой Центр. По вопросам бронирования гостиницы, трансфера и культурной программы обращаться к Широковой Марии: тел/факс: +7(495) 669-76-95, maria@moscowbc.ru.

Бронирование номеров будет осуществляться только для тех участников Форума, которые оплатили стоимость брони.

Регистрация

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе Московского международного Форума кардиологов не требуются.

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА
Московский международный форум кардиологов
Москва, 26-28 марта 2013 г.

Заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____
Должность _____ Ученая степень _____ Ученое звание _____
Место работы _____
Полный адрес места работы, включая почтовый индекс _____

Домашний адрес с индексом _____
Телефон: служебный с кодом города _____ домашний с кодом города _____
Факс с кодом города _____ Email _____
Поставьте отметку ☒ в соответствующих квадратах:
Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет
Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере
Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет
до 5 марта 2013 г по электронному адресу:
registraciya.cardio@gmail.com

ПОСЛЕДИПЛОМНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ВРАЧЕЙ

в ФГБУ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» Минздравсоцразвития России

Отдел последипломного образования ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздравсоцразвития России проводит на договорной основе следующий цикл тематического усовершенствования для врачей:

«Актуальные вопросы современной кардиологии»
– с 26.11 по 27.12.2012 г. (144 часа) для врачей кардиологов (сертификационный – продление сертификата).

Возможно дистанционное обучение в реальном режиме времени.

Объявления и дополнительная информация о цикле на сайте: www.gnicpm.ru в разделе «Обучение».

По вопросам обучения обращаться к руководителю отдела последипломного образования Кукушкину Сергею Кузьмичу тел./факс 8 (499) 553-68-81, эл.почта: SK_kukushkin@gnicpm.ru



Уважаемые Читатели!

Подписаться на журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» (6 номеров с Приложениями) в 2013 году Вы можете не только через агентство «Роспечать» (индексы 20168, 20169) или «Пресса России» (индексы 81306, 81309), но и через издательство «Столичная Издательская Компания»

Вид подписки	Стоимость подписки на 2013 г. (6 номеров с приложениями)
Для индивидуальных подписчиков	1140 руб
Для предприятий и организаций	1740 руб

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ включена в подписную цену.

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Плательщик (подпись) _____

Квитанция



ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Плательщик (подпись) _____

3
1
0
2



Столичная Издательская Компания

ПОДПИСКА НА 2013 г

Уважаемые Читатели!

Вы можете оформить подписку на 6 номеров и приложения 2013 г. через издательство

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: **107076 Москва, Стромьнка 19-2. ООО «Столичная Издательская Компания»;**
 - по электронной почте (сканированные копии документов): **rpc@sticom.ru**

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. **(495) 585 4415**

E-mail: **rpc@sticom.ru**

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

На этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле

«Ф.И.О., адрес плательщика»

Анкета читателя

Фамилия.....

Имя.....

Отчество.....

Почтовый индекс.....

Адрес доставки (подробно).....

.....

.....

.....

Контактный телефон с кодом города.....

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций

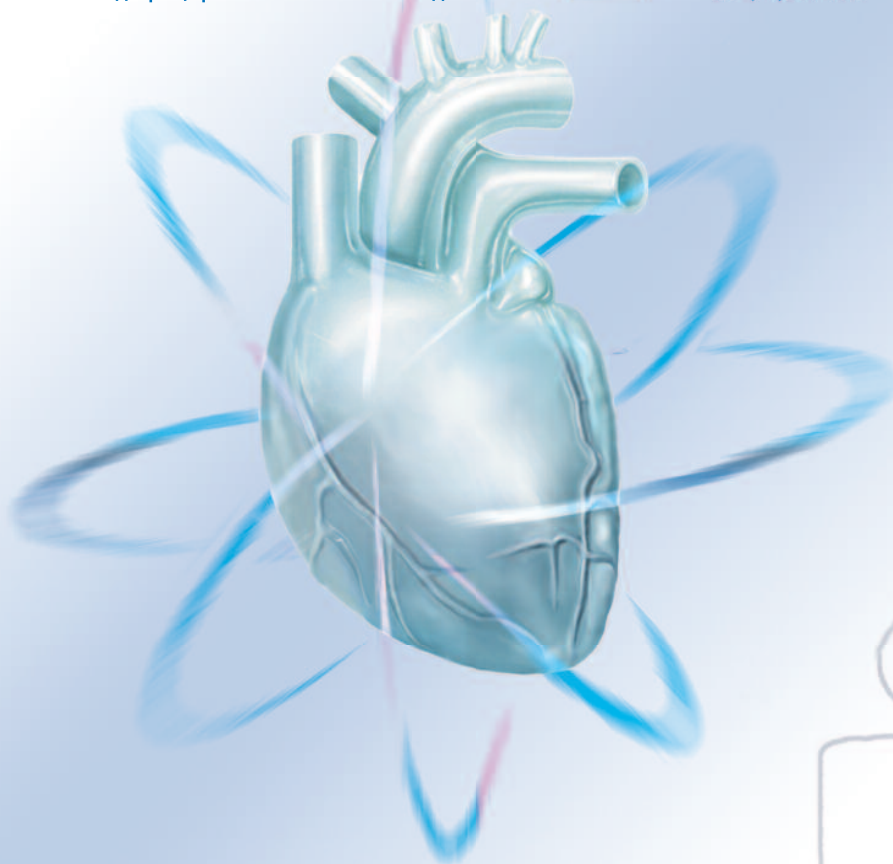


ПЕРВЫЙ 3-КАТ ИНГИБИТОР ПРЕДУКТАЛ MB

Триметазидин 35 мг

с модифицированным высвобождением

2 ТАБЛЕТКИ
В ДЕНЬ



УНИКАЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВСЕХ БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ

- Постоянная антиангинальная эффективность в течение 24 часов^{1,2}
- Лучшая защита миокарда от ишемии в ранние утренние часы^{1,2}
- Удобная дозировка: одна таблетка два раза в день³
- Отличная переносимость, даже у пациентов группы высокого риска
- Рекомендован международными и российскими экспертами^{4,5}

Состав: 1 таблетка, покрытая оболочкой, с модифицированным высвобождением, содержит активного вещества: триметазида дигидрохлорида 35 мг. **Показания:** длительная терапия ишемической болезни сердца; профилактика приступов стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **Фармакологическое действие:** Триметазидин замедляет окисление жирных кислот за счет селективного ингибирования 3 кетоацил КоА тиазы, что приводит к повышению окисления глюкозы и обуславливает защиту миокарда от ишемии. Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации АТФ, поддерживая энергетический метаболизм клеток, подвергшихся гипоксии или ишемии. Таким образом, триметазидин обеспечивает нормальное функционирование мембранных ионных каналов, трансмембранный перенос ионов Na⁺-K⁺ и поддерживает трансмембранный ионный гомеостаз. В контролируемых исследованиях показано, что у больных стенокардией триметазидин статистически достоверно уменьшает частоту приступов стенокардии, увеличивает время до начала ишемии и ответ на физическую нагрузку, приводит к существенному снижению потребности в нитроглицерине, улучшает сократительную функцию левого желудочка у больных с ишемической дисфункцией. **Предосторожности:** из-за отсутствия соответствующих клинических данных назначение не рекомендуется пациентам с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина ниже 15 мл/мин, а также пациентам с выраженными нарушениями функции печени. **Побочные эффекты:** редко наблюдаются слабые желудочно-кишечные расстройства. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к препарату. **Беременность:** исследования на животных не показали тератогенного воздействия. Тем не менее, ввиду отсутствия данных и в целях безопасности, следует избегать приема во время беременности. **Грудное вскармливание:** ввиду отсутствия данных не рекомендуется грудное вскармливание во время лечения. **Форма выпуска:** В упаковке 60 таблеток Предуكتала MB 35 мг.

Регистрационный номер П N 013215/01 от 29.12.2010

Адрес: Москва, 115054,
Павелецкая пл., д. 2, строение 3.
Тел.: (495) 937-07-00,
факс (495) 937-07-01.



1. Sellier P et al. Cardiovasc Drugs Ther. 2001. 15 (suppl): 81. 2. P. Genissel et al., Eur J Drug Metab & Pharmacokinetics 2004, Vol. 29, № 1: 61-68. 3. J. Barre et al. Biopharm. Drug Dispos. 2003, 24: 159-164. 4. European Heart Journal doi: 10.1093/eurheartj/ehl002. 5. Приложение 4 к журналу "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" 7(6), 2008

3 Вторник

КардиАСК® Ежедневно
продлевает жизнь
Ваших пациентов*

4 Среда

КардиАСК®

(защищенная АСК)

Препарат для ежедневного применения пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью профилактики инфарктов и инсультов.

КардиАСК терапевтически эквивалентен оригинальной АСК**



РУ P N003825/01

* О.Д. Остроумова. Применение ацетилсалициловой кислоты для профилактики инсульта/CONSILIUM MEDICUM/ Том 11 №2

** Марцевич С.Ю., Кутышенко Н.П., Гинзбург М.Л. и др. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2012; 8(2):179-184.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



КАНОНФАРМА
продакшн

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.