

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



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

8(6)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2012

The previous drug treatment and long-term life prognosis after myocardial infarction: the LIS study/Предшествующая лекарственная терапия и отдаленный прогноз после инфаркта миокарда: исследование ЛИС

Гендерные особенности микроциркуляции при артериальной гипертензии

Кардиоваскулярные факторы риска и ригидность артериальной стенки при ревматоидном артрите

Рациональная фармакотерапия при кардиомиопатии Такоцубо

Деформация миокарда и полная блокада левой ножки пучка Гиса

Вторичная медикаментозная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Генетические предикторы идиопатического синдрома слабости синусового узла

Вариабельность артериального давления: современные представления

Дабигатран при фибрилляции предсердий

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

www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com



ИННОВАЦИЯ

ПРОФИЛАКТИКА **ИНСУЛЬТА** И СИСТЕМНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ



ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА

Прадакса® 150 мг **два раза в день**

Единственный зарегистрированный
пероральный антикоагулянт,
доказавший преимущество
над варфарином
в профилактике инсульта*



ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3
Тел. +7 (495) 544 5044

150 мг 2 раза в день
Прадакса®
дабигатрана этексилат
Высокоэффективная профилактика инсульта

* Stuart J. Connolly M.D. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.
N. Engl. J. Med. sept. 17, 2009, vol. 361 N12, p. 1139-51

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Российское
кардиологическое общество

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, №6 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2012; v.8, N 6

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)

Дошчидин 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

Адамян 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. (Erevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Dzhulipov 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

Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии.

Часть 2. Влияние предшествующей лекарственной терапии на отдаленный прогноз жизни больных

С.Ю. Марцевич, М.Л. Гинзбург, Н.П. Кутишенко,
А.Д. Деев, В.П. Смирнов, Л.Ю. Дроздова,
Е.В. Даниэльс, А.В. Фокина738

Гендерные особенности микроциркуляции
у здоровых лиц и у пациентов с начальной
стадией артериальной гипертензии

В.И. Подзолков, Л.В. Васильева, В.В. Матвеев,
Н.А. Колесниченко746

Влияние препаратов магния на физическую
работоспособность у молодых людей с пролапсом
митрального клапана: результаты несравнительного
исследования

К.М. Дзеранова, А.Г. Автандилов, Н.В. Верткина752

Взаимосвязь кардиоваскулярных факторов риска
с ригидностью артериальной стенки у женщин
с высокой активностью ревматоидного артрита

Д.С. Новикова, Т. В. Попкова, А.Н. Герасимов,
А.В. Волков, Е.Л. Насонов756

Оценка риска развития сахарного диабета у мужчин
с различным уровнем сердечно-сосудистого риска

М.Н. Ковригина, М.Н. Мамедов766

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Оценка степени прогрессирования атеросклероза
коронарных артерий у пациентов с пятилетним
анамнезом инфаркта миокарда в зависимости
от приверженности терапии статинами

А.И. Чесникова, В.А. Сафроненко772

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Рациональная фармакотерапия
при кардиомиопатии Такоцубо

С. Марчев, Т. Веков777

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Деформация миокарда и полная блокада
левой ножки пучка Гиса

Е.Н. Павлюкова, Д.А. Кужель, Г.В. Матюшин,
Н.С. Веселкова, О.В. Авдеева, В.С. Метелица,
Е.В. Самохвалов, Е.А. Савченко781

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Вторичная медикаментозная профилактика
сердечно-сосудистых заболеваний: наши возможности
в реальной клинической практике

Е.В. Филиппов, С.С. Якушин788

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

The LIS study (Lyubertsy study on mortality rate
in patients after acute myocardial infarction).
Evaluation of drug therapy. Part 2. Influence of previous
drug treatment on long-term life prognosis

S.Yu. Martsevich, M.L. Gynzburg, N.P. Kutishenko,
A.D. Deev, V.P. Smirnov, L.U. Drozdova, E.V. Daniels,
A.V. Fokina738

Sex characteristics of the microcirculation
in healthy subjects and in patients with the first
degree arterial hypertension

V.I. Podzolgov, L.V. Vasil'eva, V.V. Matveev,
N.A. Kolesnichenko746

The effect of magnesium drugs on the physical
performance of young people with mitral valve prolapse:
results of noncomparative study

K.M. Dzeranova, A.G. Avtandilov, N.V. Vertkina752

The relationship of cardiovascular risk factors
and arterial wall stiffness in women with
a high activity of rheumatoid arthritis

D.S. Novikova, T. V. Popkova, A.N. Gerasimov,
A.V. Volkov, E.L. Nasonov756

Assessment of diabetes risk in men with different
levels of cardiovascular risk

M.N. Kovrigina, M.N. Mamedov766

ANALYSIS OF CLINICAL PRACTICE

Assessment of coronary atherosclerosis
progression in patients with five year history
of myocardial infarction depending on the statin
therapy compliance

A.I. Chesnikova, V.A. Safronenko772

NOTES FROM PRACTICE

Rational pharmacotherapy
in Takotsubo cardiomyopathy

S. Marchev, T. Vekov777

DIAGNOSTIC TECHNIQUES

Myocardial deformation and complete left
bundle branch block

E.N. Pavlyukova, D.A. Kuzhel', G.V. Matyushin,
N.S. Veselkova, O.V. Avdeeva, V.S. Metelitsa,
E.V. Samokhvalov, E.A. Savchenko781

POINT OF VIEW

Secondary pharmacological prevention
of cardiovascular diseases: our ability
in clinical practice

E.V. Filippov, S.S. Yakushin788



метопролола сукцинат

*ПРОДЛЕВАЕТ
ВАШУ ЖИЗНЬ*



- Для плановой терапии больных ИБС и АГ
- Включен в современные рекомендации по лечению ХСН



Сердцу нужна любовь и **МАГНЕРОТ®**



50 таблеток

МАГНЕРОТ®

магния оротата дигидрат 500 мг



PHARMA

www.woerwagpharma.ru



Защищает Ваше сердце

**Лечение хронической сердечной недостаточности:
фокус на метопролола сукцинат**

О.Д. Остроумова, Г.Н. Щукина, В.М. Фомина798

**Генетические предикторы идиопатического
синдрома слабости синусового узла**

А. А. Чернова, С. Ю. Никулина, С. С. Третьякова804

**Современные представления о вариабельности
артериального давления**

В.М. Горбунов810

**Когда и как применять дабигатран
при фибрилляции предсердий**

С.В. Моисеев819

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

**Сартаны и ингибиторы ангиотензин-превращающего:
поединок двух лидеров фармакотерапии
сердечно-сосудистых заболеваний**

К.А. Гямджян, М.Л. Максимов826

ЮБИЛЕИ

Никогда не говорите «никогда»

Н.В. Долгушина831

Аронову Давиду Мееровичу исполнилось 80 лет834

Служу человеческому сердцу

Н.В. Долгушина835

ИНФОРМАЦИЯ

**Московский международный форум кардиологов,
26-28 марта 2013**

Информационное письмо837

**XX Российский национальный конгресс
«Человек и лекарство», 15-19 апреля 2013, Москва**

Информационное письмо840

**Указатель статей, опубликованных в журнале
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»
в 2012 г.**

.....841

Подписка на журнал845

**Treatment of chronic heart failure:
focus on metoprolol succinate**

O.D. Ostroumova, G.N. Shchukina, V.M. Fomina798

**Genetic predictors of idiopathic
sick sinus syndrome**

A. A. Chernova, S. Yu. Nikulina, S. S. Tret'yakova804

**Modern views on the variability
of blood pressure**

V.M. Gorbunov810

**How to use dabigatran in patients
with atrial fibrillation**

S.V. Moiseev819

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

**Sartans and angiotensin converting enzyme inhibitors:
a duel between two leaders of pharmacotherapy
of cardiovascular diseases**

K.A. Gyamdzhyan, M.L. Maksimov826

JUBILEE

Never say “never”

N.V. Dolgushina831

David M. Aronov is 80834

Serving human's heart

N.V. Dolgushina835

INFORMATION

**Moscow international forum of cardiologists,
2013 March 26-28**

Information letter837

**XX Russian national congress “Man & Drug”,
2013 April 15-19, Moscow**

Information letter840

**Index of the papers published in the
“Rational Pharmacotherapy in Cardiology”
journal in 2012**

.....841

Subscription to the journal845

THE LIS STUDY (LYUBERTSY STUDY ON MORTALITY RATE IN PATIENTS AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION). EVALUATION OF DRUG THERAPY. PART 2. INFLUENCE OF PREVIOUS DRUG TREATMENT ON LONG-TERM LIFE PROGNOSIS

S.Yu. Martsevich^{1,2}, M.L. Ginzburg³, N.P. Kutishenko^{1,2}, A.D. Deev¹, V.P. Smirnov³, L.U. Drozdova¹, E.V. Daniels³, A.V. Fokina³

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

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

³Lyubertsy Regional Hospital №2. Oktyabr'skiy prospect 338, Lyubertsy, 140006, Russia

The LIS study (Lyubertsy study on mortality rate in patients after acute myocardial infarction). Evaluation of drug therapy.

Part 2. Influence of previous drug treatment on long-term life prognosis

S.Yu. Martsevich^{1,2}, M.L. Ginzburg³, N.P. Kutishenko^{1,2}, A.D. Deev¹, V.P. Smirnov³, L.U. Drozdova¹, E.V. Daniels³, A.V. Fokina³

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

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

³Lyubertsy Regional Hospital №2. Oktyabr'skiy prospect 338, Lyubertsy, 140006, Russia

Aim. To evaluate drug therapy received by patients who had survived acute myocardial infarction (AMI) in the framework of the AMI register (the "LIS" study) and estimate this therapy influence on long-term outcomes of the disease.

Material and methods. The total of 961 patients of 1133 enrolled in the "LIS" study, were discharged from hospital. 191 patients had died during follow-up. 632 patients (who had survived and consented to visit out-patient clinic) underwent repeated examination (median of follow-up 1.6 [1.0; 2.4] years). Data about treatment before and during AMI were received from patient's charts; data about treatment after AMI were obtained from out-patient medical records.

Results. Before reference AMI only a small number of the patients received the main drug groups (antiplatelet agents, β -blockers, ACE inhibitors, statins), at that ACE inhibitors were prescribed more often than the others. Use of β -blockers and ACE inhibitors before reference AMI significantly improved long-term life prognosis [relative risk (RR) 0.70 and 0.66, respectively]. Rate of the main drug groups prescribed in hospital was rather high with the exception of thrombolytics (less than 10%). Thrombolytics, β -blockers and antiplatelet agents prescribed in hospital significantly improved long-term life prognosis of patients (RR 0.42, 0.65 and 0.58 respectively). At the second visit (according to data of out-patient medical records) rate of antiplatelet agents, ACE inhibitors, β -blockers and statins prescription exceeded 60%.

Conclusion. Very low prevalence of adequate drug therapy preceding AMI determines high mortality rate among survived acute stage of myocardial infarction patients in long-term period. **Key words:** acute myocardial infarction, register, long-term life prognosis, evaluation of drug treatment.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):738-745

Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии.

Часть 2. Влияние предшествующей лекарственной терапии на отдаленный прогноз жизни больных

С.Ю. Марцевич^{1,2}, М.Л. Гинзбург³, Н.П. Кутишенко^{1,2}, А.Д. Деев¹, В.П. Смирнов³, Л.У. 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. В рамках регистра острого инфаркта миокарда (ОИМ; исследование ЛИС) оценить лекарственную терапию, которую получали больные, выжившие после ОИМ, и оценить ее влияние на отдаленные исходы заболевания.

Материал и методы. Из 1133 больных, включенных в исследование ЛИС, 961 был выписан из стационара. За время наблюдения умер 191 человек. 632 человека (выжившие и согласившиеся на визит в поликлинику) были осмотрены повторно [медиана наблюдения 1,6 (1,0; 2,4) года]. Данные о терапии, проводимой до и во время ОИМ, получены из историй болезни; данные о терапии в отдаленные сроки получены из амбулаторных карт.

Результаты. До развития референсного ОИМ основные группы лекарственных препаратов [антиагреганты, бета-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), статины] принимала лишь небольшая часть больных, причем чаще других назначались ИАПФ. Прием БАБ и ИАПФ перед референсным ОИМ значимо улучшал отдаленный прогноз жизни [относительный риск (ОР) 0,70 и 0,66, соответственно]. В стационаре частота назначения основных групп лекарственных препаратов оказалась достаточно высокой, за исключением тромболитиков (менее 10%). Тромболитики, БАБ и антиагреганты, назначенные в стационаре, достоверно улучшали отдаленный прогноз жизни больных (ОР 0,42, 0,65 и 0,58, соответственно). При повторном визите частота назначения (по данным амбулаторных карт) антиагрегантов, ИАПФ, БАБ, статинов превышала 60%.

Заключение. Крайне невысокий охват адекватной лекарственной терапией перед развившимся ОИМ в значительной степени определяет высокие показатели смертности в отдаленном периоде у выживших после острой стадии инфаркта миокарда.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, регистр, отдаленный прогноз жизни, оценка лекарственной терапии.

РФК 2012;8(5):738-745

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

Authors' information:

Sergey Yu. Martsevich - PhD, MD, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine; Professor of Chair of Evidence-based Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Moisei L. Ginzburg - PhD, MD, Head of Cardiology Department, Lyubertsy Regional Hospital №2

Natalia P. Kutishenko - PhD, MD, Head of Laboratory of Preventive Pharmacotherapy, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine; Professor of Chair of Evidence-based Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Alexander D. Deev - PhD, Head of Laboratory of Biostatistics, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Vladimir P. Smirnov - PhD, MD, Head of Lyubertsy Regional Hospital №2

Lyubov Yu. Drozdova - PhD, MD, Researcher of Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Elena V. Daniels - MD, Doctor of Cardiology Department, Lyubertsy Regional Hospital №2

Anna V. Fokina - MD, Doctor of the same Department

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

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 отдела профилактической фармакотерапии 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 Валериановна — врач того же отделения

Significant progress has been achieved in ischemic heart disease (IHD) treatment in last decades. A number of controlled clinical trials (CCT) have demonstrated that some drugs such as antiplatelet agents, β -blockers, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, statins can significantly reduce probability of the IHD complications and improve prognosis for life in this disease [1-6]. Decrease in IHD mortality rate, registered in a number of countries, is to a considerable degree explained by widespread implementation of these medications in clinical practice [7].

It is well known that despite evident advantages of these drugs not all the patients they are indicated in really receive these preparations [8-12]. The most reliable way to estimate real clinical practice is analyzing of diseases registers that also allow to evaluate correspondence of prescribed treatment to modern clinical guidelines [13-15]. With help of registers one can often evaluate efficacy of one or another drug owing to natural formation of groups of patients who do or do not receive any specific preparation [16, 17].

The aim of this work, carried out in the framework of the "LIS" study, was to evaluate medical treatment in patients who had survived acute myocardial infarction (AMI). We also tried to estimate how prescribed therapy influences the long-term outcomes of the disease.

Materials and methods

The design and protocol of the "LIS" study have been described earlier [18, 19]. All the cases of confirmed AMI in hospitals of Lyubertsy district of Moscow Region from 01.01.2005 to 31.12.2007 were enrolled into the "LIS" study. The total of 1133 patients with confirmed AMI (it was called the reference AMI) were recruited. 172 patients died in hospital and 961 were discharged – this particular subgroup of patients became a subject of investigation in prospective part of the "LIS" study, which had started in 2008. We attempted to come in contact with each patient of those 961, first of all to determine their life status. The primary endpoint of the "LIS" study was all-cause mortality in the patients. If an attempt to contact with a patient (or his relatives) was successful he (she) was invited for the repeated examination. At that apart from standard examination a number of data were ascertained (information of risk factors, received drugs and so on). In case of death of a patient we tried to specify its cause (using medical documents, including autopsy results) and circumstances (at contact with relatives).

All the data concerning history of the disease, its diagnostics and treatment prescribed during reference AMI were received from patient's charts. All the

В лечении ишемической болезни сердца (ИБС) за последние десятилетия достигнуты значительные успехи. В ряде контролируемых клинических исследований (ККИ) доказано, что ряд лекарственных препаратов – антиагрегантов, бета-адреноблокаторов (БАБ), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), статинов – способны существенно снизить вероятность осложнений ИБС и улучшить прогноз жизни при данном заболевании [1–6]. Зафиксированное в ряде стран снижение смертности от ИБС на популяционном уровне в значительной степени объясняется широким внедрением этих препаратов в повседневную клиническую практику [7].

Хорошо известно, что, несмотря на очевидную пользу от применения этих препаратов, их по разным причинам получают далеко не все больные, имеющие прямые показания к их назначению [8–12]. Наиболее надежным способом оценить реальную клиническую практику являются регистры заболеваний, позволяющие, в том числе, выявить, насколько получаемая больными терапия соответствует современным клиническим рекомендациям [13–15]. В рамках регистров нередко удается оценить эффективность тех или иных препаратов, как правило, за счет того, что естественным путем формируются группы, получающие и не получающие конкретный лекарственный препарат [16, 17].

Целью данной работы, выполнявшейся в рамках исследования ЛИС, являлась оценка лекарственной терапии, которую получали больные, выжившие после острого инфаркта миокарда (ОИМ). Была предпринята также попытка оценить, как принимаемая терапия может повлиять на отдаленные исходы заболевания.

Материал и методы

Дизайн и протокол исследования ЛИС подробно описаны ранее [18, 19]. Исследование ЛИС включило все случаи диагноза ОИМ, подтвержденного в стационарах (Люберецкий район Московской области) за период с 1 января 2005 г. по 31 декабря 2007 г. Всего было включено 1133 больных, у которых при госпитализации подтвердился диагноз ОИМ (он был назван референсным ОИМ). В стационаре умерли 172 человека, 961 человек были выписаны из стационара – именно эта подгруппа больных явилась предметом изучения в проспективной части исследования ЛИС, начавшейся в 2008 г. Была предпринята попытка установить контакт с каждым из 961 больного, в первую очередь, для определения жизненного статуса. Первичной конечной точкой исследования ЛИС была общая смертность больных. Если с пациентом (или с его родственниками) удавалось установить контакт, то его приглашали для повторного обследования, во время которого, кроме стандартного обследования, уточняли ряд данных (в частности, информацию о факторах риска, получаемом на момент визита лечения и др.). В случае смерти пациента пытались установить ее причину (по медицинским документам, в том числе, по результатам вскрытия) и обстоятельства (при контакте с родственниками).

data of therapy administrated at late terms after the reference AMI were received from out-patient medical records and filled in a chart of follow-up at the second visit.

Statistical analysis was carried out using the SAS (Statistical Analysis System). For survival rate modeling and evaluation of drugs prognostic value we used Cox proportional hazard regression model realized in the SAS PROC PHREG procedure. A macroprocedure was used that allowed to test for statistical significance many continuous, categorical and categorized indices with taking into account influence of set of invariably significant indices (such as gender and age) that were included in the model forcibly. Results were presented as relative risk (RR). Significance of testable variables was evaluated using Wald χ^2 test.

Results

Life status of 850 persons of 961 discharged patients was determined. We failed to ascertain it in the rest of 111 persons (11.6% of all the patients enrolled into this part of the study). The total of 191 patients of above mentioned 850 had died (19.9% of all the discharged from hospital); other 659 were invited for the repeated examination. 27 patients could not come due to different reasons. The median of follow-up for these patients was 1.6 (1.0; 2.4) years.

Table 1 shows main clinical and anamnestic characteristics of 961 patients who had survived reference AMI. Influence of these factors on life prognosis was in detail discussed in previous publications [20]. However, it should be noted that patients survived the reference MI apparently had high risk of its advent: majority of them had previously suffered from the IHD (69.2%), this AMI was recurrent in 20.8% of the patients and many patients had almost the whole set of risk factors.

Data on medications received by the enrolled patients before the reference AMI are shown in the Table 2. As it follows from Table 2, firstly, only a small part of the patients received the main groups of drugs (antiplatelet agents, β -blockers, ACE inhibitors, statins), at that ACE inhibitors were prescribed more often than the others. Secondly, the data distinctly testify that some drugs received before the AMI had benefited life prognosis in long-term period. It was primarily regarded to β -blockers and ACE inhibitors (RR 0.70 and 0.66, respectively).

Table 3 presents data on medical treatment in the survived AMI patients in acute stage of the disease. Rate of the main drug groups prescription, which are proved to influence life prognosis (antiplatelet agents, β -blockers, ACE inhibitors, statins) was

Все данные, касающиеся анамнеза, диагностики заболевания, назначенного лечения во время референсного ОИМ были получены из историй болезни. Все данные о лечении, получаемом в отдаленные сроки после референсного ОИМ, получали при повторном визите, эти данные вносились в карту наблюдения лечащими врачами из амбулаторных карт больных.

Статистический анализ проводился в системе SAS (Statistical Analysis System). Для моделирования выживаемости и определения прогностического влияния лекарственных препаратов использовалась регрессионная модель пропорционального риска (Кокса), реализованная в процедуре SAS PROC PHREG. Была использована макропроцедура, позволяющая тестировать на значимость множество непрерывных, категориальных или категоризованных показателей при учете влияния заведомо значимых показателей (пол и возраст), включаемых в модель принудительно. Результаты представлялись в виде относительного риска (ОР). Значимость тестируемых переменных определялась с помощью критерия χ^2 Вальда.

Результаты

Из 961 пациента, выписанных домой из стационара, жизненный статус был установлен у 850 человек, у 111 человека жизненный статус остался неизвестным, что составило 11,6% от всех больных, включенных в эту часть исследования. Из указанных выше 850 человек умерли 191 (19,9% от общего числа выписанных из стационара), остальные 659 были приглашены для повторного осмотра, 27 пациентов по различным причинам не смогли явиться на визит. Медиана наблюдения для этих пациентов составила 1,6 (1,0; 2,4) лет.

В табл. 1 представлены основные клинико-анамнестические характеристики 961 больного, перенесшего референсный ОИМ. Влияние данных факторов на прогноз жизни больных было подробно рассмотрено в других публикациях [20]. Отметим лишь то, что выжившие после референсного ОИМ пациенты явно имели высокий риск его развития: большинство из них до этого страдали ИБС (69,2%), а у 20,8% пациентов данный ОИМ был повторным, у многих больных имелся почти полный набор факторов риска.

В табл. 2 приведены данные о лекарственной терапии, которую принимали включенные в эту часть исследования больные перед референсным ОИМ. Из таблицы следует, во-первых, что основные группы лекарственных препаратов (антиагреганты, БАБ, ИАПФ, статины) принимала лишь небольшая часть больных, причем чаще других назначались ИАПФ. Во-вторых, отчетливо видно, что некоторые группы препаратов, принимаемые до ОИМ, оказали положительное влияние на прогноз жизни и в отдаленные сроки. В первую очередь, это касалось БАБ и ИАПФ (ОР 0,70 и 0,66, соответственно).

В табл. 3 представлены данные о лекарственной терапии выживших пациентов после ОИМ в острой стадии болез-

Table 1. Characteristics of 961 AMI patients discharged from hospital

Таблица 1. Характеристика 961 больного, выписанных из стационара после ОИМ

Index / Признак	Value / Значение
Men/Мужчины, n (%)	540 (56.2)
Women/Женщины, n (%)	421 (43.8)
Mean age, among them/Средний возраст, в т.ч.	63.9±0.4
men/мужчины	59.0±0.5
women/женщины	70.2±0.5
Arterial hypertension/Артериальная гипертония, n (%)	731 (76.1)
Hypercholesterolemia/Гиперхолестеринемия, n (%)	347 (36.1)
Smoking/Курение, n (%)	298 (31.0)
Sedentary lifestyle/Малоподвижный образ жизни, n (%)	596 (62.0)
Obesity/Ожирение, n (%)	386 (40.2)
Diabetes mellitus/Сахарный диабет, n (%)	154 (16.0)
IHD before the reference AMI/ИБС до референсного ОИМ, n (%)	665 (69.2)
Previous myocardial infarction/ Ранее перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	200 (20.8)
Heart failure/Сердечная недостаточность, n (%)	217 (22.6)
Reference AMI with ST segment elevation/ Референсный ОИМ с подъемом сегмента ST, n (%)	876 (91.2)
Any complications during the reference AMI/ Любые осложнения во время референсного ОИМ, n (%)	374 (38.9)

ни. Хорошо видно, что частота назначения основных групп лекарственных препаратов, влияющих на прогноз жизни больных — антиагрегантов, ИАПФ, БАБ, статинов, оказалась достаточно высокой (это не касалось проведения тромболитизиса, частота использования которого составила менее 10%). Видно также, что частота применения многих групп препаратов в период ОИМ — тромболитиков, антиагрегантов, диуретиков, БАБ, статинов — существенно отличалась у выживших и умерших в отдаленном периоде больных.

При оценке ОР, скорректированного по возрасту и полу, обнаружилось значимое положительное влияние на выживаемость тромболитизиса, назначения в стационаре БАБ и антиагрегантов (ОР 0,42, 0,65 и 0,58, соответственно).

На рис. 1 и 2 представлены кривые выживаемости Каплана-Мейера больных после ОИМ в зависимости от применения антиагрегантов до референсного ОИМ (рис. 1) и в стационаре во время референсного ОИМ (рис. 2). Очевидно, что если применение антиагрегантов до референсного ОИМ никак не повлияло на отдаленный прогноз жизни больных, то назначение этих же препаратов в стационаре существенно снижало риск смерти в отдаленном периоде.

Table 2. Preparations received before the reference AMI and their influence on long-term life prognosis

Таблица 2. Препараты, принимавшиеся перед референсным ОИМ и их влияние на отдаленный прогноз жизни

Drug group/Группа препаратов	Survived/Выжившие (n=770)	Deceased/Умершие (n=191)	p (χ^2)	RR/ОР	CI/ДИ	p
Diuretics/Диуретики	14.0%	10.5%	0.196	0.67	0.41-1.10	0.11
β -blockers/ β -адреноблокаторы	23.9%	16.8%	0.034	0.70	0.50-1.03	0.07
ACE inhibitors/Ингибиторы АПФ	36.9%	30.4%	0.092	0.66	0.47-0.93	0.017
Antiplatelet agents/Антиагреганты	16.2%	13.6%	0.373	0.76	0.48-1.19	0.23
Statins/Статины	2.2%	1.1%	0.302	0.68	0.17-2.72	0.58
CCB/Антагонисты кальция	8.2%	5.8%	0.261	0.52	0.26-1.02	0.058

RR — relative risk, CI — confidence interval, CCB — calcium channel blockers / ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал

Table 3. Preparations received during hospital admission due to the reference AMI and their influence on long-term life prognosis

Таблица 3. Препараты, принимавшиеся во время стационарного периода по поводу референсного ОИМ и их влияние на отдаленный прогноз жизни

Drug group/Группа препаратов	Survived/Выжившие (n=770)	Deceased/Умершие (n=191)	p (χ^2)	RR/ОР	CI/ДИ	p
Thrombolysis implementation/ Проведение тромболитизиса	10.3%	4.1%	0.028	0.42	0.19-0.97	0.043
Antiplatelet agents/Антиагреганты	90.0%	82.7%	0.005	0.58	0.39-0.86	0.0067
Anticoagulants/Антикоагулянты	63.2%	61.8%	0.707	1.13	0.82-1.55	0.46
Diuretics/Диуретики	41.8%	58.1%	0.001	1.34	0.95-1.88	0.092
β -blockers/ β -адреноблокаторы	88.7%	79.6%	0.001	0.65	0.44-0.96	0.030
ACE inhibitors/Ингибиторы АПФ	89.5%	92.0%	0.656	0.96	0.59-1.55	0.86
Statins/Статины	54.7%	64.9%	0.011	0.88	0.64-1.23	0.46
CCB/Антагонисты кальция	4.6%	7.9%	0.065	1.42	0.80-2.52	0.23

RR — relative risk, CI — confidence interval, CCB — calcium channel blockers. ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал

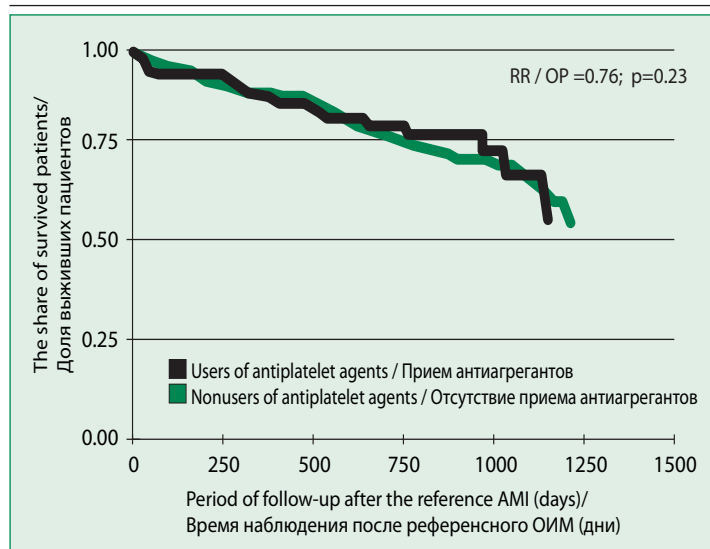


Figure 1. Influence of antiplatelet agents prescribed before the reference AMI on long-term life prognosis (n=961)

Рисунок 1. Влияние антиагрегантов, назначенных до референсного ОИМ, на отделенный прогноз жизни (n=961)

rather high, this did not concern thrombolytics, which were provided in less than 10% of the cases. One can also see that rate of intake of many preparations (thrombolytics, antiplatelet agents, diuretics, β -blockers, statins) during AMI significantly varied in survived patients and deceased ones in late terms.

At RR evaluation after adjustment for age and gender, thrombolytics, β -blockers and antiplatelet agents prescribed in hospital revealed significant positive influence on survival rate (RR 0.42, 0.65 and 0.58, respectively).

Kaplan-Meier curves of survival after AMI depending on antiplatelet agents use before and during the reference AMI are presented in Figures 1 and 2, respectively. It is evident that while antiplatelet agents prescribed before the reference AMI did not influence long-term life prognosis, the same drugs administrated in hospital significantly reduced death risk in late terms.

Figure 3 presents data about treatment of 632 survived patients, received at their repeated visit. Rate of the main drug groups prescription (ACE inhibitors, antiplatelet agents, β -blockers and statins) was rather high. It is necessary to mention that these data were received from out-patient medical records; special questionnaires evaluating prescribed treatment adherence were not used in the "LIS" study.

Discussion

This part of the "LIS" study was aimed at evaluation of drug treatment in patients survived the acute stage of the disease and discharged from hospital. We have succeeded in estimation of the drugs use

На рис. 3 представлены данные о назначенной лекарственной терапии, полученные при повторном визите выживших 632 больных. Частота назначения основных групп лекарственных препаратов (ИАПФ, антиагрегантов, БАБ, статинов) была достаточно высокой. Следует оговориться, что, как отмечалось выше, эти данные вносились в карту обследования лечащими врачами из амбулаторных карт; специальные анкеты, отслеживающие приверженность назначенной терапии, в исследовании ЛИС не использовались.

Обсуждение

В данной части исследования ЛИС отслеживалась лекарственная терапия больных, выживших после острой стадии болезни и выписанных из стационара. Нам удалось отследить частоту использования лекарственных препаратов в различные периоды болезни: перед развившимся референсным ОИМ, непосредственно во время референсного ОИМ, т.е. в стационаре, а также через определенный срок после референсного ОИМ (в среднем через $1,7 \pm 0,9$ лет). В первых двух случаях информация оценивалась по историям болезни, в последнем случае – врачами при визитах больных в поликлинику, причем это касалось только выживших больных и больных, согласившихся прийти на повторный визит (их оказалось 632 человека).

Полученные данные, во-первых, позволили оценить реальную частоту использования конкретных препаратов на разных этапах болезни, во-вторых, они позволили в определенной степени (с рядом оговорок) оценить прогности-

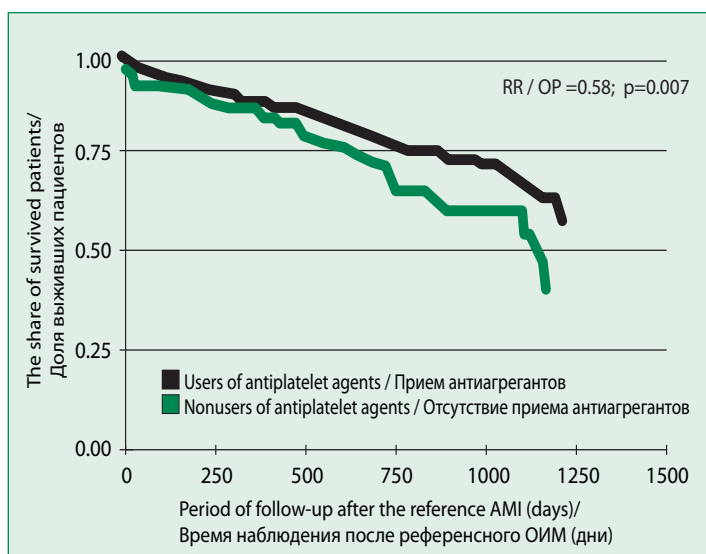


Figure 2. Influence of antiplatelet agents prescribed during the reference AMI in hospital on long-term life prognosis (n=961)

Рисунок 2. Влияние антиагрегантов, назначенных в стационаре во время референсного ОИМ, на отделенный прогноз жизни (n=961)

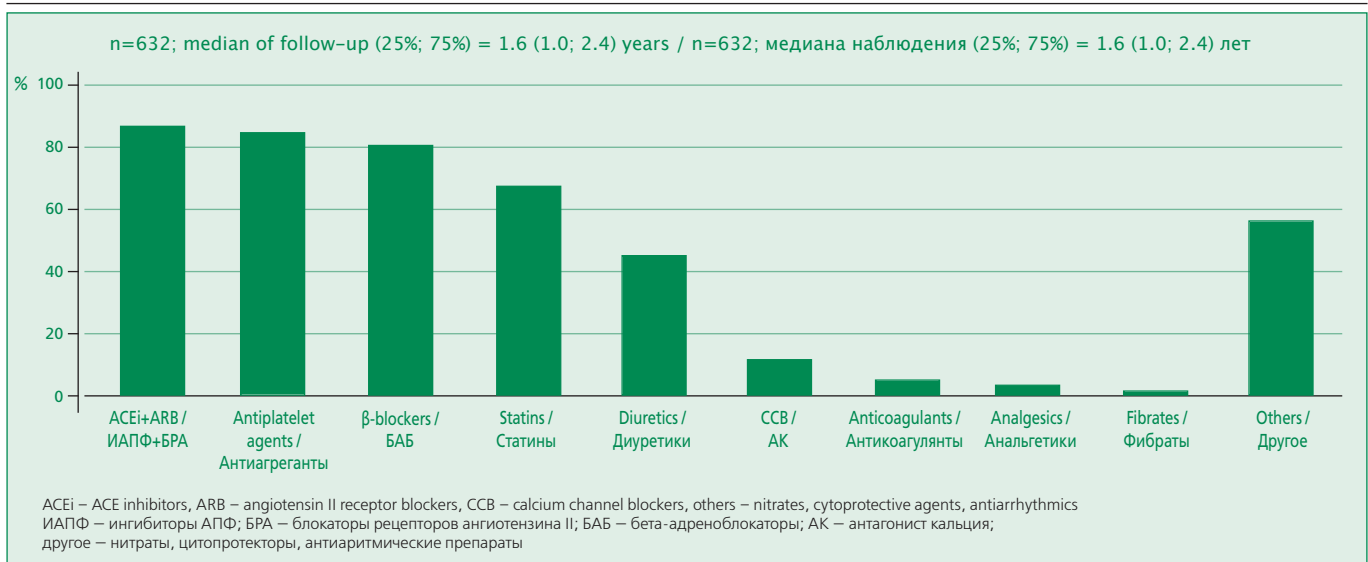


Figure 3. Data about drugs prescription in distant terms after the reference AMI

Рисунок 3. Данные о назначении лекарственных препаратов больным в отдаленные сроки после референсного ОИМ

frequency in different periods of the disease: before the reference AMI, during it (in hospital) and some time later (on the average after 1.7 ± 0.9 years). In the first two cases information was received from patient's charts, in the last one – at patient's visits to out-patient clinic, at that this only concerned to survived patients who consented to come for the repeated examination (632 persons).

Firstly, received data allowed to evaluate the real incidence of specific drugs use at different stages of the disease, secondly, these data to some extent allowed to estimate prognostic value of certain drug groups. For example, we have managed to determine prognostic value of treatment prescribed before and during the reference AMI.

Certainly, diseases registers do not implicate any interference in therapy and so cannot compete with CCT in terms of assessment of a drug influence on disease outcomes [21]. However, it is well known that such registers allow to evaluate a drug effect, foremost in cases when some patients do and some – do not intake a drug, in other words – when two groups of patients are naturally formed and distinct from each other by the fact of intake of a certain medication (users and nonusers) [16]. Unlike CCT these groups of patients can also differ from each other in some other parameters (such as age, gender, disease severity and so on), however, statistic methods let adjust these indices. Thus, in the framework of the "LIS" study we evaluated prognostic value of medications with the adjustment for age and gender of the patients.

According to the "LIS" study results some preparations, received before the reference AMI, demonstrated favorable effect on long-term life prognosis.

ческое влияние конкретных групп лекарственных препаратов. Так, удалось оценить влияние лечения, назначаемого перед референсным ОИМ и во время него, на прогноз жизни больного.

Безусловно, регистры заболеваний не подразумевают какого-либо вмешательства в терапию больного и поэтому ни в коем случае не могут конкурировать с ККИ в плане оценки влияния препарата на исходы болезни [21]. Тем не менее, хорошо известно, что в рамках регистров вполне реально попытаться оценить эффект лекарственного препарата, в первую очередь в тех случаях, когда часть больных принимает, а часть не принимает препарат. Т.е., естественно формируются две группы больных, отличающихся между собой по факту применения (или неприменения) конкретного препарата [16]. В отличие от ККИ, эти группы принимавших и не принимавших препарат пациентов могут различаться между собой и по ряду других признаков (возрасту, полу, тяжести заболевания и пр.), тем не менее, статистические методы позволяют ввести поправки на эти признаки. Так, в исследовании ЛИС прогностический эффект лекарственных препаратов оценивался только с поправкой на возраст и пол пациентов.

Оценивая полученный в исследовании ЛИС вклад в показатели смертности конкретных лекарств, отметим в первую очередь тот факт, что ряд препаратов, принимавшихся до референсного ОИМ, благоприятно повлияли на отдаленный прогноз жизни, т.е. на то, что произошло после перенесенного ОИМ. Это касалось двух классов препаратов: БАБ и ИАПФ. Результат представляется вполне логичным, учитывая результаты ККИ, проводившиеся с данными препаратами [3, 22, 23]. Отсутствие эффекта от применения статинов и антиагрегантов, которые теоретически должны были бы также проявить себя в данной ситуации, возможно, объясняется незначительным количеством больных, их принимавших.

It refers to β -blockers and ACE inhibitors. The results are in line with data of the CCT carried out with these drugs [3, 22, 23]. Lack of beneficial effect in case of statins and antiplatelet agents, which theoretically should have approved themselves in such a situation, can possibly be explained by insufficient amount of patients received these drugs.

Conclusion of this part of the "LIS" study is very important for practice: secondary drug prevention in patients at high risk of AMI can not only benefit life prognosis in acute stage of the disease (see the first part of the article), but also improve long-term survival rate. Such a low incidence of the main drug groups prescription for primary and secondary prevention, demonstrated in the "LIS" study, probably impact on high mortality rate, revealed at long-term follow-up. It is to be recalled that the main part of the study showed that about half of the patients (~40%) admitted to hospital due to AMI, die during the first three years from the start of the disease [19].

Data about influence of the drugs prescribed in acute stage of the disease on long-term prognosis were not less important. Obvious beneficial effect was demonstrated by thrombolytics, antiplatelet agents and β -blockers. What is in line with the CCT data [1, 2, 6]. We did not reveal influence of statins on the patients' survival rate which can be explained by different reasons. Perhaps, these medications were taken in insufficient doses and target level of low-density lipoprotein cholesterol could not be achieved. Besides, adherence to the treatment with these drugs might have been rather low.

Evaluation of drug therapy at the repeated visit (in those who survived and agreed to come to the repeated examination), on the one hand, revealed rather favorable picture: prevalence of the main drug groups prescription, used as secondary prevention after reference AMI, including statins, was fairly high (Fig.3). On the other hand, these data only take into account survived patients (we do not know, how the deceased were treated), at that among survived we only examined those who agreed to come to an appointment. We do not also know how the patients took the prescribed drugs as the "LIS" study was not aimed at evaluation of therapy adherence. However these data testify that doctors generally competently administrate drug treatment to such patients.

Conclusion

So, evaluation of drug treatment in AMI patients at different stages of the disease (including one before AMI advent), carried out in the framework of the "LIS" study, revealed very low prevalence of mod-

Вывод этой части исследования ЛИС представляется крайне важным для практики: вторичная лекарственная профилактика у больных с высоким риском ОИМ может не только улучшить прогноз жизни в острой стадии болезни (об этом писалось в первой части статьи), но и положительно повлиять на отдаленные показатели выживаемости больных. Возможно, столь низкая частота назначения основных групп лекарственных препаратов, используемых для первичной и вторичной профилактики, продемонстрированная в исследовании ЛИС, во многом объясняет те высокие показатели смертности, выявленные при длительном наблюдении больных. Напомним, что основная часть исследования показала, что почти около половины больных (~40%), поступающих с диагнозом ОИМ, умирает в течение первых трех лет с момента начала болезни [19].

Не менее важными оказались данные о влиянии препаратов, назначенных в острой стадии болезни, на отделенный прогноз жизни больных. В этом случае отчетливо проявили себя тромболизис, антиагреганты, а также БАБ, что в принципе также четко совпадает с данными, полученными в ККИ [1, 2, 6]. Отсутствие явного эффекта статинов на выживаемость больных можно объяснять различными причинами. Возможно, эти препараты принимались в недостаточных дозах, вследствие чего не достигались так называемые целевые цифры холестерина липопротеидов низкой плотности, возможно также, что приверженность терапии этими препаратами была очень невысокой.

Изучение назначаемой лекарственной терапии, проведенное при повторном визите больных (только у тех, кто выжил и согласился придти на повторный прием), показало, с одной стороны, довольно благоприятную картину: частота назначения основных групп лекарственных препаратов, использующихся для вторичной профилактики после референсного ОИМ, в том числе статинов, оказалась достаточно высокой (рис. 3). С другой стороны, следует учитывать, что эти данные имеются только для выживших больных (неизвестно, как лечились умершие больные), а среди выживших — только для тех, кто согласился придти на повторный прием. Неизвестно также, как реально принимали эти пациенты назначенные им препараты, так как приверженность терапии в исследовании ЛИС не оценивалась, о чем уже говорилось выше. Тем не менее, данные в принципе свидетельствуют о том, что врачи в целом грамотно подходят к назначению лекарственной терапии таким пациентам.

Заключение

Таким образом, изучение лекарственной терапии у больных ОИМ на разных стадиях болезни (в том числе и перед ее развитием), проведенное в рамках исследования ЛИС, выявило крайне невысокий охват современной лекарственной терапией больных перед развившемся у них ОИМ, несмотря на то, что вероятность ОИМ была достаточно очевидна. Не менее важно и то, что данное исследование до-

ern drug therapy in high-risk patients before AMI advent. Not less important was the fact proved by the "LIS" study that if the treatment before the disease occurrence was more active, long-term survival prognosis would have been much better even despite occurred AMI. It is quite likely that high long-term mortality rate registered in the "LIS" study is to a considerable degree explained by inadequate treatment in patients at high cardiovascular risk. This one more time underlines the importance of drug prevention (both primary and secondary) in persons at high risk of cardiovascular complications.

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

казало, что будь терапия до развития болезни более активной, даже несмотря на произошедший ОИМ, отдаленный результат в плане выживаемости был бы значительно лучше. Весьма вероятно, что крайне высокие показатели отдаленной смертности больных, зарегистрированные в исследовании ЛИС, в значительной степени объясняются неадекватной терапией пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений в целом, что еще раз подчеркивает важнейшую роль лекарственной профилактики (как первичной, так и вторичной) у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

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

References / Литература

1. Baigent C, Collins R, Appleby P, et al. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *BMJ* 1998;316(7141):1337–1343.
2. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 1982;247(12):1707–1714.
3. Lonn E, Shaikhleslami R, Yi Q, et al. Effects of ramipril on left ventricular mass and function in cardiovascular patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction: a substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12):2200–2206.
4. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(25):1670–1676.
5. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(13):1711–1718.
6. Olsson G, Wikstrand J, Warnold I, et al. Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 1992;13(1):28–32.
7. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007;356(23):2388–2398.
8. Boersma E, Keil U, De Bacquer D, et al. Blood pressure is insufficiently controlled in European patients with established coronary heart disease. *J Hypertens* 2003;21(10):1831–1840.
9. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Sklizkova L.A., Moiseev V.S. Treatment and screening of elderly patients with hypertension: Perceptions of physicians and actual practice (according to the Russian scientific-practical program ARGUS) *Arterial'naya Gipertenziya* 2002;8(5):165–168. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Склизова Л.А., Моисеев В.С. Лечение и обследование пожилых больных с артериальной гипертензией: представления врачей и реальная практика (по данным Российской научно-практической программы АРГУС). *Артериальная гипертензия* 2002;8(5):165–168).
10. Yusuf S, Islam S, Chow CK, 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.
11. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. 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.
12. 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.
13. Alpert JS. Are data from clinical registries of any value? *Eur Heart J* 2000;21(17):1399–1401.
14. Dyke CK, Calif RM. National and regional registries: what good are they? *Eur Heart J* 2000;21(17):1401–1403.
15. Fox KA. Registries and surveys in acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2006;27(19):2260–2262.
16. Krumholz HM, Chen J, Chen YT, et al. Predicting one-year mortality among elderly survivors of hospitalization for an acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(2):453–459.
17. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Circ J* 2010;74(3):503–509.
18. Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. The LIS study (Lubertsy mortality study of patients with acute myocardial infarction): a portrait of the patient. *Kardiovaskul'naya Terapiya i Profilaktika* 2011;10(6):89–93. Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и соавт. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2011;10(6):89–93.
19. Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. Lubertsy study on mortality in patients with acute myocardial infarction. The first results of the study «LIS». *Klinitsist* 2011;2:24–27. 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;2:24–27).
20. Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. Lubertsy mortality study of patients with acute myocardial infarction (LIS): analysis of anamnestic factors determining death in the hospital. *Kardiovaskul'naya Terapiya i Profilaktika* 2012;11(1), 45–48. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ЛИС): анализ анамнестических факторов, определяющих смерть в стационаре. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2012;11(1):45–48).
21. MacMahon S, Collins R. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, II: observational studies. *Lancet* 2001;357(9254):455–462.
22. Tuomilehto J, Wikstrand J, Olsson G, et al. Decreased coronary heart disease in hypertensive smokers. Mortality results from the MAPHY study. *Hypertension* 1989;13(6 Pt 2):773–780.
23. Fox KM, Henderson JR, Bertrand ME, et al. The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease (EUROPA). *Eur Heart J* 1998;19 Suppl JJ52–55.

Received/Поступила 17.07.2012
Accepted/Принята в печать 24.07.2012

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И ПАЦИЕНТОВ С НАЧАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В.И. Подзолков¹, Л.В. Васильева*¹, В.В. Матвеев¹, Н.А. Колесниченко²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Медицинский учебно-научный клинический центр им. П.В.Мандрыка Минобороны России. 107014, Москва, Б.Оленья ул., вл. 8 А

Гендерные особенности микроциркуляции у здоровых лиц и у пациентов с начальной стадией артериальной гипертензии

В.И. Подзолков¹, Л.В. Васильева*¹, В.В. Матвеев¹, Н.А. Колесниченко²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Медицинский учебно-научный клинический центр им. П.В.Мандрыка Минобороны России. 107014, Москва, Б.Оленья ул., вл. 8 А

Цель. Изучить микроциркуляцию у здоровых лиц и у пациентов с начальной стадией артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. В исследовании принял участие 71 больной АГ 1 степени (34 мужчины и 37 женщин). Также были включены 28 мужчин и 41 женщина без АГ. Исследование микроциркуляции проводили на ладонной поверхности третьего пальца правой кисти анализатором ЛАКК-02. Определяли среднее значение показателя микроциркуляции, среднеквадратичное отклонение колебаний перфузии (σ), коэффициент вариации тканевого кровотока (Kv).

Результаты. Показатель микроциркуляции у мужчин с АГ 26,64 (21,00–32,45) перфузионных единиц (пф.ед.) был значимо выше, чем у женщин с АГ 20,91 (16,98–24,30) пф.ед., $p=0,031$. Вариабельность показателя микроциркуляции была значимо выше у больных АГ, чем таковая у здоровых лиц. У здоровых женщин показатель резерва капиллярного кровотока был более высоким, чем у здоровых мужчин. У мужчин с АГ амплитуда, характеризующая миогенный фактор регуляции кровотока, была значимо ниже, чем у женщин: 13,37 (10,51–16,43) против 14,69 (11,35–19,13); $p=0,023$. Амплитуды, отражающие влияние дыхания на показатели периферического кровотока у мужчин с АГ оказались значимо выше, чем у женщин. Амплитуды, отражающие влияние пульсовых колебаний на показатели тканевой перфузии, у женщин с АГ были значимо больше, чем у мужчин. В группе здоровых лиц влияние симпатической адренергической иннервации на кровоток у мужчин было выше по сравнению с женщинами.

Заключение. Полученные данные позволяют предположить напряжение механизмов регуляции микроциркуляции у мужчин с АГ 1 степени. У здоровых женщин было выявлено значимо меньшее влияние симпатической адренергической иннервации на регуляцию микроциркуляции, чем у здоровых мужчин.

Ключевые слова: гендерные особенности, микроциркуляция, артериальная гипертензия.

РФК 2012;8(6):746–751

Sex characteristics of the microcirculation in healthy subjects and in patients with the first degree arterial hypertension.

V.I. Podzolkov¹, L.V. Vasil'eva*¹, V.V. Matveev¹, N.A. Kolesnichenko²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul., 8-2, Moscow, 119991, Russia

² Medical education and clinical research Center n.a. P.V. Mandryka. B.Olen'ya ul., 8 A, Moscow, 107014, Russia

Aim. To study the sex characteristics of microcirculation in healthy volunteers and in patients with degree 1 arterial hypertension (HT).

Material and methods. Patients ($n=71$; 34 men and 37 women) with degree 1 HT participated in the study. Besides 28 normotensive men and 41 women were included. The microcirculation study was performed with LAKK-02 analyzer on the palmar surface of the third finger of the right hand. The average values of the microcirculation index, the standard deviation of perfusion fluctuations (σ), the variation coefficient of tissue blood flow (Kv) were evaluated.

Results. The microcirculation index in HT men 26.64 (21.00–32.45) perfusion units (p.u.) was significantly higher than this in HT women 20.91 (16.98–24.30) p.u., $p=0.031$. The variability of microcirculation index was significantly higher in HT patients than this in healthy subjects. Capillary blood flow reserve in healthy women was higher than this in healthy men. Amplitude, reflexing myogenic factor of blood flow regulation was significantly lower in HT men than this in HT women: 13.37 (10.51–16.43) vs 14.69 (11.35–19.13), respectively, $p=0.023$. Amplitudes, reflecting respiration effects on peripheral blood flow in HT men were significantly higher than these in HT women. Amplitudes, reflecting pulse effect on the tissue perfusion in HT women were significantly higher than these in HT men. Influence of sympathetic adrenergic innervation on the blood flow was higher in healthy men than this in healthy women.

Conclusion. Received data suggests the intensification of microcirculation regulation mechanisms in men with HT degree 1. It was found that sympathetic adrenergic effect on the microcirculation regulation was significantly less in healthy women than this in healthy men.

Key words: gender characteristics, microcirculation, arterial hypertension.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(6):746–751

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

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди населения России весьма высока и составляет около 39,5% [1]. Эпидемиология и течение АГ имеют гендерные особенности. У женщин заболевание развивается обычно на 10 лет позже, чем у мужчин, и в основном после менопаузы [2]. Так, в возрасте 25–35 лет соотношение частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у мужчин и женщин составляет 3:1. Это соотношение снижается до 1,7:1 к 36–49 годам и до 1:1 к 80 годам. При этом имеет ме-

сто более высокий риск развития ССЗ и более высокая смертность у женщин в постменопаузе, чем в репродуктивный период. У женщин с АГ риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 3,5 раза выше, чем у женщин с нормальным артериальным давлением. Риск развития ИБС в течение последующих 10 лет их жизни тесно связан с уровнем артериального давления (АД). Причем риск для женщин даже с высоким нормальным АД был в 4 раза больше, чем для нормотензивных женщин. У пациенток с АГ даже при наличии адекватной антигипертензивной терапии риск ИБС был в 8 раз выше. При недостижении целевых цифр АД на фоне лечения риск был почти в 19 раз выше [3].

Микроциркуляторному руслу как основной структурно-функциональной единице системы кровообращения и одному из звеньев патогенеза АГ и поражения органов-мишеней уделяется большое внима-

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии №2 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Васильева Любовь Викторовна — аспирант той же кафедры

Матвеев Виталий Владимирович — к.м.н., доцент той же кафедры

Колесниченко Надежда Александровна — врач-терапевт МУНКЦ им. П.В. Мандрыка МО РФ

ние [4–8]. Одним из современных методов изучения микроциркуляции является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), позволяющая оценивать целый ряд обменно-динамических процессов в системе микроциркуляции и проводить неинвазивное исследование параметров периферического кровотока [4,5].

ЛДФ основывается на оптическом зондировании тканей и анализе частотного спектра монохроматического сигнала, отраженного от движущихся в тканях эритроцитов [9]. Метод ЛДФ не имеет ограничений по выбору тестируемой области, так как световодный зонд может быть установлен практически на любой участок поверхности кожи в зависимости от задач исследования перфузии [10].

Обладая высокой чувствительностью к изменениям микрогемодинамической ситуации в сосудистом русле, метод ЛДФ позволяет оценить функционирование механизмов управления кровотоком [9]. Для выявления скрытых нарушений гемодинамики, а также для оценки адаптационных резервов микроциркуляции и определения состояния механизмов регуляции тканевого кровотока применяют функциональные пробы, среди которых широкое распространение получила окклюзионная проба [11]. При проведении данной пробы изучаются резервные возможности микроциркуляторного русла по приросту показателя микроциркуляции (ПМ) во время реактивной постокклюзионной гиперемии.

В ранее проводившихся исследованиях, посвященных изучению особенностей периферического сосудистого русла у здоровых лиц, достоверных гендерных различий показателя микроциркуляции получено не было. Однако у здоровых мужчин были выявлены достоверно большие амплитуды эндотелиальных и нейрогенных ритмов и меньшие амплитуды миогенных ритмов, чем у здоровых женщин по данным частотного анализа спектров [12]. При неоспоримых гендерных особенностях регуляции АД различие микроциркуляции (МЦ) у мужчин и женщин, страдающих артериальной гипертензией, остается мало изученной проблемой.

Таким образом, целью нашего исследования было изучение гендерных особенностей микроциркуляции у лиц, страдающих артериальной гипертензией.

Материал и методы

Исследование проводилось в 2-х группах. Первую группу составил 71 больной (34 мужчины и 37 женщин) с АГ 1 степени (ВНОК, 2010). До включения в исследование пациенты с АГ систематической антигипертензивной терапии не получали. Вторая группа включала 69 здоровых добровольцев (28 мужчин и 41 женщина).

Критериями не включения в исследование были острые заболевания и/или обострения хронических заболеваний органов эндокринной, дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной систем, поражения кожи в области наложения световодного зонда, заболевания центральной нервной системы, прием психотропных препаратов, острые инфекционные заболевания, злокачественные новообразования, проявления синдрома Рейно. Испытуемые дали согласие на участие в исследовании на основе полной информации о методе и ходе процедуры.

Исследование микроциркуляции проводилось на ладонной поверхности третьего пальца правой кисти анализатором ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Москва), в тихом помещении, при комнатной температуре 22–24°C. Объем зондируемой ткани составлял около 1–1,5 мм³ [13]. Определялись среднее значение показателя микроциркуляции (ПМ), среднеквадратичное отклонение колебаний перфузии (σ), коэффициент вариации тканевого кровотока (Kv). Параметр ПМ отражает величину потока крови в интервал времени, σ и Kv – вариабельность микрососудистого кровотока, выражаются в перфузионных единицах (пф.ед.).

Затем проводилась окклюзионная проба: в течение 3 мин регистрировались исходные показатели микроциркуляции, после чего быстро накачивался воздух в предварительно наложенную на плечо манжету сфигмоманометра. Давление в манжете составляло не менее 240–250 мм рт. ст., продолжительность окклюзии – 3 мин. После прекращения окклюзии в течение 6 мин регистрировалась реактивная постокклюзионная гиперемия, характеризующаяся резким усилением кровотока, с последующим восстановлением микроциркуляции. При анализе окклюзионной пробы определялись следующие параметры: среднее значение ПМ до окклюзии (ПМ_{исх}); среднее значение ПМ во время окклюзии (ПМ_{мин}, пф.ед.); максимальное значение ПМ в процессе развития реактивной постокклюзионной гиперемии (ПМ_{макс}, пф.ед.); резерв капиллярного кровотока (РКК, %). РКК рассчитывается как отношение ПМ_{макс} к ПМ_{исх}.

Всем больным проводился вейвлет-анализ амплитудных показателей, отражающих вклад активных (эндотелиального, нейрогенного и миогенного) и влияние пассивных (дыхательного и пульсового) факторов в регуляцию микроциркуляции. Ввиду большого разброса результатов измерений амплитуд проводился расчет нормированных характеристик колебаний $[(A_{\max}/3\sigma) \times 100\%; (A_{\max}/S) \times 100\%]$ соответствующих факторов. Определялись следующие параметры: влияние эндотелиального компонента на кровоток $[(\Delta A_{\max}/3\sigma) \times 100\%; (\Delta A_{\max}/S) \times 100\%]$, влияние симпатической адренергической иннервации на регуляцию микроциркуляции $[(H A_{\max}/3\sigma) \times 100\%;$

Таблица 1. Характеристика 1 группы

Параметр	Группа 1 (n=71)		Группа 2 (n=69)	
	Мужчины (n=34)	Женщины (n=37)	Мужчины (n=28)	Женщины (n=41)
Возраст, лет	45,8±12,3	55,3±10,2*	25,5±6,9	29,4±8,5
Длительность АГ, лет	10,8±9,2	12,3±9,3	-	-
САД, мм рт.ст.	140±16	140±15	116±7	110±9
ДАД, мм рт.ст.	91±10	90±10	77±5	72±6
*p<0,05 по сравнению с мужчинами той же группы; АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление				

Таблица 2. Значения показателя микроциркуляции и его вариабельности у мужчин и женщин в исследуемой и контрольной группах

Параметр	Группа 1 (n=71)		Группа 2 (n=69)	
	Мужчины (n=34)	Женщины (n=37)	Мужчины (n=28)	Женщины (n=41)
ПМ	26,64	20,91*	22,15	22,40
Сигма ПМ	1,89†	1,73†	0,75	0,82
Kv ПМ	8,64†	8,55†	3,81	4,25
*p<0,05 по сравнению с мужчинами той же группы; †p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы; ПМ – показатель микроциркуляции; KvПМ – коэффициент вариации показателя микроциркуляции; АГ – артериальная гипертензия				

Таблица 3. Значения показателя микроциркуляции и РКК при проведении окклюзионной пробы в исследуемой и контрольной группах

Параметр	Группа 1 (n=71)		Группа 2 (n=69)	
	Мужчины (n=34)	Женщины (n=37)	Мужчины (n=28)	Женщины (n=41)
ПМ _{исх}	22,60	20,86	22,05	18,25
ПМ _{макс}	30,10	31,85	31,70	29,10
РКК	147,84	155,70	137,05	154,88*
*p<0,05 по сравнению с мужчинами той же группы; ПМ _{исх} – показатель микроциркуляции до окклюзии; ПМ _{макс} – показатель микроциркуляции во время постокклюзионной гиперемии; РКК – резерв капиллярного кровотока; АГ – артериальная гипертензия				

(HAm_{ax}/S)×100%], влияние миогенного компонента тонуса микрососудов [(MAm_{ax}/3σ)×100%; (MAm_{ax}/S)×100%], дыхательные ритмы кровотока [(DAm_{ax}/3σ)×100%; (DAm_{ax}/S)×100%], пульсовые колебания микроциркуляции [(CAm_{ax}/3σ)×100%; (CAm_{ax}/S)×100%]. Расчетным методом определяли миогенный (MT, ед.), нейрогенный (NT, ед.) тонус и показатель артериоло-венулярного шунтирования крови (ПШ, ед.) [9,13].

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.). Для описания показателей, распределенных по закону Гаусса, использовалось среднее и среднеквадратическое отклонение – $S \pm \sigma$, в иных случаях – медиана и интерквартильный размах, Me (LQ–HQ), где LQ – 25-й процентиль, HQ – 75-й процентиль. При сравнении групп для измерения уровня достоверности различий использовался непараметрический метод Манна-Уитни. Корреляции

рассчитывались непараметрическим методом Спирмена. За уровень статистической значимости был принят p<0,05.

Результаты

Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1. Подгруппы мужчин и женщин внутри групп были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям.

При изучении кровотока по микроциркуляторному руслу до проведения окклюзионной пробы нами были получены следующие результаты (табл. 2).

Показатель микроциркуляции значимо не различался у мужчин с АГ 1 степени по сравнению со здоровыми мужчинами [26,64 (21,00–32,46) пф.ед. против 22,15 (18,93–26,72) пф.ед., соответственно; p=0,063]. Также не было значимых различий показателя микроциркуляции у женщин с АГ 1 степени по сравнению со здоровыми женщинами [20,91 (16,91–

24,14) пф.ед. против 22,40 (16,27–25,75) пф.ед., соответственно; $p=0,902$].

Гендерный анализ показателя микроциркуляции в изучаемых группах позволил выявить, что у мужчин с АГ 1 степени ПМ был значимо большим, чем у женщин с АГ 1 степени [26,64 (21,00–32,45) пф.ед. против 20,91 (16,98–24,30) пф.ед., соответственно; $p=0,031$]. В группе здоровых данный показатель у мужчин и женщин не различался [22,15 (18,93–26,72) пф.ед. против 22,40 (16,27–25,75) пф.ед., соответственно; $p=0,189$].

Дальнейший анализ данных, полученных при ЛДФ до окклюзионной пробы, позволил выявить интересные закономерности параметров изменчивости микроциркуляции. Вариабельность показателя микроциркуляции у мужчин с АГ 1 степени была значимо выше по сравнению со здоровыми мужчинами [сигма ПМ 1,89 (1,31–2,52) и KvПМ 8,64 (4,54–11,77) против сигма ПМ 0,75 (0,52–0,86) и KvПМ – 3,81 (2,36–4,96), соответственно; $p=0,000$]. Значения вариабельности у женщин с АГ 1 степени также оказались выше чем у здоровых женщин [сигма ПМ 1,73 (0,77–2,74), KvПМ 8,55 (4,35–12,17) против сигма ПМ 0,82 (0,52–1,02), KvПМ 4,25 (2,44–5,15), соответственно; $p=0,000$].

Таким образом, в нашем исследовании при отсутствии значимых различий ПМ у здоровых лиц и лиц, страдающих АГ 1 степени, гендерный анализ позволил выявить значимо большие значения ПМ у мужчин с АГ 1 степени, чем у пациенток той же группы. Параметры, отражающие вариабельность показателя микроциркуляции (сигма ПМ и KvПМ), были значимо выше и у мужчин и женщин с АГ 1 степени по сравнению со здоровыми мужчинами и женщинами, соответственно.

В результате проведения окклюзионной пробы нами были получены следующие результаты (табл. 3). Основным показателем реакции микроциркуляции на восстановление кровотока является РКК. Как видно из таблицы 3, значимых отличий РКК ни у мужчин, ни у женщин с АГ 1 степени по сравнению со здоровыми лицами не выявлено.

Вместе с тем гендерный анализ позволил выявить более высокий показатель резерва капиллярного кровотока у здоровых женщин в сравнении с мужчинами [154,88 (146,96–192,53)% против 137,05 (116,78–160,04)%; $p=0,011$]. У лиц с АГ 1 степени гендерных различий РКК выявлено не было [147,84 (112,81–163,49) и 155,70 (123,32–184,55) у мужчин и женщин, соответственно; $p=0,215$].

Таблица 4. Значения амплитудно-частотного спектра показателя микроциркуляции (ПМ) у мужчин и женщин в исследуемой и контрольных группах

Параметр	Группа 1 (n=71)		Группа 2 (n=69)	
	Мужчины (n=34)	Женщины (n=37)	Мужчины (n=28)	Женщины (n=41)
$(\Delta A_{\max}/3\sigma) \times 100\%$	17,55	15,48	18,79	17,36
$(\Delta A_{\max}/M) \times 100\%$	3,67	2,75	4,582	5,61
$(\Delta H_{\max}/3\sigma) \times 100\%$	18,05	15,04	21,04	19,72*
$(\Delta H_{\max}/M) \times 100\%$	3,58	3,29	4,41	5,40
$(\Delta M_{\max}/3\sigma) \times 100\%$	13,37	14,69*	14,45	14,85
$(\Delta M_{\max}/M) \times 100\%$	2,54	2,45	3,68	4,12
$(\Delta D_{\max}/3\sigma) \times 100\%$	7,67	6,57	7,04	6,01
$(\Delta D_{\max}/M) \times 100\%$	1,66	1,30*	1,54	1,69
$(\Delta C_{\max}/3\sigma) \times 100\%$	5,34	7,54*	4,42	5,29
$(\Delta C_{\max}/M) \times 100\%$	1,18	1,23	1,11	1,46
НТ	1,85	2,22	1,59	1,69*
МТ	2,99	2,44*	2,30	2,24
ПШ	1,25	1,16	1,21	1,34

* $p<0,05$ по сравнению с мужчинами той же группы;
 $(\Delta A_{\max}/3\sigma) \times 100\%$ – вклад эндотелия в общий уровень тканевой перфузии;
 $(\Delta A_{\max}/M) \times 100\%$ – функциональный вклад эндотелиального фактора в модуляцию кровотока;
 $(\Delta H_{\max}/3\sigma) \times 100\%$ – нейрогенная регуляция тканевой перфузии;
 $(\Delta H_{\max}/M) \times 100\%$ – симпатические адренергические влияния в сосудах микроциркуляторного русла;
 $(\Delta M_{\max}/3\sigma) \times 100\%$, $(\Delta M_{\max}/M) \times 100\%$ – влияние миоцитов на состояние периферического сосудистого русла;
 $(\Delta D_{\max}/3\sigma) \times 100\%$, $(\Delta D_{\max}/M) \times 100\%$ – вклад дыхательного компонента в регуляцию периферического кровотока;
 $(\Delta C_{\max}/3\sigma) \times 100\%$, $(\Delta C_{\max}/M) \times 100\%$ – влияние пульсовых колебаний на микроциркуляцию;
НТ – нейрогенный тонус; МТ – миогенный тонус; ПШ – показатель артериоло-венулярного шунтирования крови; АГ – артериальная гипертензия

При проведении вейвлет-анализа мы выявили следующие результаты (табл. 4). У мужчин с АГ амплитуды, характеризующие миогенный фактор регуляции кровотока, были значимо ниже, чем у пациенток той же группы [13,37 (10,51–16,43) против 14,69 (11,35–19,13); $p=0,023$]. Это, вероятнее всего, обусловлено меньшим показателем миогенного тонуса прекапилляров у женщин, чем у мужчин [2,44 (1,84–3,57) против 2,99 (2,03–3,47); $p=0,021$]. Амплитуды, отражающие влияние дыхания на показатели периферического кровотока у мужчин с АГ оказались значимо выше, чем у женщин [1,66 (0,87–2,57) против 1,30 (0,95–1,65); $p=0,035$]. Амплитуды, отражающие пульсовые колебания периферического кровотока у женщин группы 1 были значимо больше, чем у мужчин той же группы [7,54 (5,09–11,75) против 5,34 (4,61–8,06); $p=0,018$].

В группе 2 различалось влияние симпатической адренергической иннервации, в большей степени выраженное у мужчин по сравнению с женщинами [21,04 (15,61–24,04) против 19,72 (13,62–22,11), соответственно; $p=0,011$], также отмечался меньший показатель нейрогенного тонуса у мужчин [1,59 (1,39–2,14) против 1,69 (1,51–2,45) у женщин, $p=0,043$].

Обсуждение

Следует отметить, что значимые различия по возрасту между мужчинами и женщинами с АГ обусловлены, скорее всего, более поздним формированием АГ у женщин [2].

Функциональным особенностям микроциркуляции у больных артериальной гипертензией посвящен ряд исследований. Так, например, Васильев А.П. и соавт. проводили анализ показателя микроциркуляции у пациентов, страдающих АГ, и у здоровых лиц [14]. В этом исследовании показатель микроциркуляции у здоровых лиц был несколько выше (5,9 пф. ед.), чем у лиц, страдающих АГ (5,4 пф. ед.) [15]. Необходимо отметить, что в исследование были включены 78 больных с АГ в основном 2–3 степени (1 степень – 6,6%, 2 степень – 25%, 3 степень – 68,4%). Эти особенности выборки, а также место исследования (кожа предплечья), вероятно, объясняют меньшие значения показателя микроциркуляции по сравнению с нашими результатами. В нашей работе датчик устанавливался на ладонной поверхности дистальной фаланги третьего пальца руки, где находится большее количество сосудистых анастомозов, обильно кровоснабжающих эту область. В микрососудах кожи пальцев наибольшее количество эритроцитов находится в посткапиллярных сосудах, поэтому около половины величины ЛДФ-сигнала обусловлено эритроцитами посткапиллярно-венулярного звена [16].

В доступной литературе данных об особенностях вазодилатации микроциркуляции при изучении периферического кровотока у лиц с АГ обнаружить не удалось. Представляется вероятным, что выявленный феномен является особенностью кровотока в микроциркуляторном русле у лиц с АГ 1 степени и отражает нестабильность регуляции сосудистого тонуса у данной категории больных.

Физиологическая роль окклюзионной пробы проявляется в прекращении поступления крови в плечевую артерию и, соответственно, в изменении кровенаполнения в тканях с рядом компенсаторных реакций при восстановлении кровотока. Согласно экспериментальным исследованиям постокклюзионная реактивная гиперемия является нейрогенной реакцией, которая реализуется преимущественно через высвобождение кальцитонин-ген-родственного пептида и нейронального оксида азота, секретируемых афферентными ноцицептивными С-волоками [4].

Значимые отличия РКК у здоровых мужчин и женщин могут быть обусловлены как изначально большим числом функционирующих капилляров у мужчин, так и наличием спазма приносящих микрососудов у женщин (функциональная rareфикация).

Таким образом, значимо больший показатель РКК у здоровых женщин по сравнению со здоровыми мужчинами, и отсутствие гендерного различия данного показателя у больных АГ позволяют предположить напряжение механизмов регуляции тканевого кровотока у мужчин с АГ 1 степени, что, вероятно, связано с преобладанием гиперкинетического типа кровообращения у данной категории больных.

Васильев А.П. и соавт. выявили, что у пациентов с АГ характеристики ЛДФ отличались более низкими значениями вклада активных механизмов регуляции микроциркуляции [14]. Однако мы установили, что у мужчин, страдающих АГ 1 степени, вклад миогенного фактора в регуляцию кровотока был ниже, а влияние пульсового – выше, чем у женщин с АГ 1 степени.

В работе Овчинниковой О.А. на малом контингенте оценивались параметры микроциркуляции у 11 здоровых мужчин в возрасте $22,3 \pm 2,9$ лет и 12 женщин в возрасте $24,3 \pm 5,1$ лет [12]. Были получены значимо большие значения амплитуд колебаний микрокровотока нейрогенного происхождения у мужчин $20,99 \pm 3,79$, чем у женщин $17,71 \pm 4,48$. Амплитуды эндотелиального фактора модуляции кровотока у мужчин были значимо выше $19,75 \pm 3,99$, чем у женщин $16,89 \pm 2,00$ [12]. В нашей работе отмечались сходные различия, которые, однако, не были значимы. Автором также был продемонстрирован больший показатель амплитуд миогенных ритмов у женщин ($15,89 \pm 3,36$), чем у мужчин ($13,21 \pm 2,23$) [12], то-

гда как в нашей работе у здоровых лиц этот показатель не различался (14,85 и 14,45, соответственно).

На миогенный тонус могут влиять внесинаптические факторы гормональной и местной гуморальной регуляции, в том числе нейропептиды, эндотелиальные метаболиты, растяжение циркулирующей кровью и др. Нейрогенный компонент связан с поступлением вазоконстрикторных импульсов по постганглионарным адренергическим симпатическим волокнам. Показатель шунтирования позволяет неинвазивно оценивать соотношения шунтового и нутритивного кровотока [9].

Заключение

Таким образом, гендерный анализ позволил выявить значимо большие значения ПМ у мужчин по сравнению с женщинами, страдающих АГ 1 степени, при отсутствии значимых различий ПМ между здоровыми и лицами с АГ. Параметры, отражающие вариабельность показателя микроциркуляции (сигма ПМ и Kv ПМ), были значимо выше и у мужчин, и у женщин с АГ 1 степени по сравнению со здоровыми ли-

цами. Значимо больший показатель резерва капиллярного кровотока у здоровых женщин по сравнению со здоровыми мужчинами и отсутствие гендерного различия данного показателя у пациентов с АГ позволяют предположить напряжение механизмов регуляции микроциркуляции у мужчин с АГ 1 степени. У мужчин, страдающих АГ, амплитуды, отражающие респираторные колебания кровотока, были значимо больше, а амплитуды колебаний кардиального происхождения значимо меньше, чем у пациенток с АГ. У женщин с АГ, амплитуды, характеризующие миогенный фактор регуляции кровотока, были значимо выше, чем у мужчин с АГ. В тоже время у здоровых женщин было выявлено значимо меньшее влияние симпатической адренергической иннервации на регуляцию микроциркуляции, чем у здоровых мужчин.

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

Литература

1. 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).
2. Vitale C., Miceli M. and Rosano G. M. C. Gender-specific characteristics of atherosclerosis in menopausal women: risk factors, clinical course and strategies for prevention. Climacteric 2007; 10(Supl 2):16–20.
3. Prohorovich E.A., Tkacheva O.N., Adamenko A.N. Gender aspects of arterial hypertension. Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha 2003; 5(3): 34–41. Russian (Прохорович Е.А., Ткачева О.Н., Адаменко А.Н. Гендерные аспекты артериальной гипертензии. Справочник Поликлинического Врача 2003; 5(3):34–41).
4. Makolkin V.I., editor. Microcirculation in cardiology. Moscow: Vizart; 2004. Russian (Маколкин В.И., редактор. Микроциркуляция в кардиологии. М.: Визарт; 2004).
5. Bran'ko V.V., Vahlyayev V.D., Kamshilina L.S., Makolkin V.I. Usage of Laser Doppler Flowmetry method in cardiology. Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal 1998; 3: 34–38. Russian (Бранько В. В., Вахляев В. Д., Камшилина Л. С., Маколкин В. И. Применение метода лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии. Российский Медицинский Журнал 1998; (3): 34–38).
6. Podzolkov V.I., Bulatov V.A. Microcirculatory impairment in arterial hypertension: cause, consequence or another one "vicious circle"? Сердце 2008; 4(3): 132–138. Russian (Подзолков В.И., Булатов В.А. Нарушение микроциркуляции при артериальной гипертензии: причина, следствие или еще один «порочный круг»? Сердце 2008;4(3):132–138.).
7. Makolkin V.I., Podzolkov V.I., Pavlov V.I., Samoylenko V.V. Microcirculation in arterial hypertension. Kardiologiya 2003; (5): 60–67. Russian (Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И., Самойленко В.В. Состояние микроциркуляции при гипертензивной болезни. Кардиология 2003; (5): 60–67).
8. Struijker Boudier H.A.J. Hypertension and microcirculation. In: Kaplan N., ed. Hypertension, microcirculation and end organ damage. London: Lippincott Williams & Wilkins: 2002; 49–57.
9. Krupatkin A.I. Laser Doppler Flowmetry of microcirculation. Moscow: Medicina; 2005. Russian (Крупаткин А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина; 2005).
10. Kozlov V.I. Blood microcirculatory system: clinical and morphological aspects for study. Regionarnoe Kровообращeniye i Mikrotsirkulyatsiya 2006; 5(2): 84–101. Russian (Козлов В.И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения. Регионарное Кровообращение и Микроциркуляция 2006; 5(2): 84–101).
11. Tihonova I.V., Tankanagh A.V., Kosyakova N.I., Chemeris N.K. Age-specific characteristics of human skin microcirculatory function. Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova / Rossiiskaya akademiya nauk 2005; 91(10): 1132–1136. Russian (Тихонова И. В., Танканagh А. В., Косьякова Н. И., Чермерис Н. К. Возрастные особенности функционирования микроциркуляторного русла кожи человека. Российский физиологический журнал имени И. М. Сеченова 2005; 91(10): 1132–1136).
12. Ovchinnikova O.A. Assessment of gender-specific characteristics of vegetative and vascular regulation of microcirculation by laser Doppler flowmetry. Yaroslavl'skiy Pedagogicheskii Vestnik 2010; (3): 52–55. Russian (Овчинникова О.А. Оценка гендерных особенностей вегето-сосудистой регуляции микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии. Ярославский Педагогический Вестник 2010; (3): 52–55.).
13. NPO "Lazma" Computerised laser analyser of microcirculation LAKK-02. Moscow: OOO Nauchno-proizvodstvennoe predpriyatie «LAZMA»; 2006. Russian (НПО «Лазма» Анализатор лазерный микроциркуляции крови компьютеризированный ЛАКК-02 (исполнение 4). М.: ООО Научно-производственное предприятие «ЛАЗМА»; 2006).
14. Kozlov V.I., Mach F.B., Litvin O.A. et al. Laser Doppler Flowmetry method. Moscow: Transonik; 2001. Russian (Козлов В. И., Мач Ф. Б., Литвин О. А. и др. Метод лазерной доплеровской флоуметрии: Пособие для врачей. М.: Трансоник; 2001).
15. Vasilyev A.P., Strelcova N.N., Sekisova M.A., et al. Functional characteristics of microcirculation at patients suffered from arterial hypertension and its prognostic value. Kardiologiya i Profilaktika 2011; 10(5): 14–19. Russian (Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А., и др. Функциональные особенности микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и их прогностическое значение. Кардиология и Профилактика 2011; 10(5): 14–19.).
16. Kolbasin L.N., Buganov A.A., Mamedov S.I. Microcirculation of healthy emigrants from the Far North. Vestnik Vostanovitel'noy Meditsiny 2008; 2 (24): 31–35. Russian (Колбасин Л.Н., Буганов А.А., Мамедов С.И. Состояние микроциркуляции у здоровых пришлых жителей Крайнего Севера. Вестник Восстановительной Медицины 2008; 2(24): 31–35).

Поступила: 27.11.2012
Принята в печать: 12.12.2012

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ МАГНИЯ НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА: РЕЗУЛЬТАТЫ НЕСРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

К.М. Дзеранова^{1*}, А.Г. Автандилов¹, Н.В. Верткина²

¹ Российская медицинская академия последипломного образования.

123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

² Городская клиническая больница №81. 127411, Москва, ул. Лобненская, 10

Влияние препаратов магния на физическую работоспособность у молодых людей с пролапсом митрального клапана: результаты несравнительного исследования

К.М. Дзеранова^{1*}, А.Г. Автандилов¹, Н.В. Верткина²

¹ Российская медицинская академия последипломного образования. 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

² Городская клиническая больница №81. 127411, Москва, ул. Лобненская, 10

Цель. Изучить динамику физической работоспособности у молодых людей с пролапсом митрального клапана (ПМК) при приеме оротата магния.

Материал и методы. В исследование были включены 54 пациента (возраст $19,2 \pm 0,3$ года) с ПМК и фенотипическими признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Оценивали гемодинамические показатели физической работоспособности до и после приема оротата магния в течение 8 нед.

Результаты. После приема оротата магния у пациентов отмечено улучшение гемодинамического обеспечения физической нагрузки, что сопровождалось ростом физической работоспособности: увеличился индекс порогового двойного произведения с $1,86 \pm 0,05$ до $2,06 \pm 0,05$ ед ($p < 0,001$) и пороговая мощность – выросли относительная физическая работоспособность с $1,35 \pm 0,04$ Вт/кг до $1,44 \pm 0,04$ Вт/кг ($p < 0,05$) и удельная работа с $12,3 \pm 0,65$ Вт/кг до $14,2 \pm 0,71$ Вт/кг ($p < 0,001$); сократилось время восстановления.

Заключение. При приеме оротата магния у подростков с ПМК отмечено улучшение гемодинамического обеспечения физической нагрузки, что сопровождалось ростом физической работоспособности, пороговой мощности и сокращением времени восстановления.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, физическая работоспособность, оротат магния, велоэргометрическая проба, синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

РФК 2012;8(6):752-755

The effect of magnesium drugs on the physical performance of young people with mitral valve prolapse: results of noncomparative study

К.М. Dzeranova^{1*}, A.G. Avtandilov¹, N.V. Vertkina²

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995, Russia

² Municipal Clinical Hospital № 81. Lobnenskaya ul. 10, Moscow, 127411, Russia

Aim. To study the dynamics of physical performance in young people with mitral valve prolapse (MVP) while taking magnesium orotate.

Material and methods. Patients with MVP and phenotypic characteristics of undifferentiated connective tissue dysplasia ($n=54$, aged 19.2 ± 0.3 years) were included into the study. Hemodynamic parameters of physical performance were evaluated before and after taking magnesium orotate for 8 weeks.

Results. Improvement of physical performance was found after magnesium orotate taking: threshold double product elevated from 1.86 ± 0.05 to 2.06 ± 0.05 units ($p < 0.001$); threshold power increased - relative physical performance raised from 1.35 ± 0.04 W/kg to 1.44 ± 0.04 W/kg ($p < 0.05$) and specific work from 12.3 ± 0.65 W/kg to 14.2 ± 0.71 W/kg ($p < 0.001$); recovery time decreased.

Conclusion. Improvement of hemodynamic maintenance of exercise load was found in adolescents with MVP during magnesium orotate taking. It was accompanied with physical performance and threshold power elevation and recovery time reduction.

Key words: mitral valve prolapse, physical performance, magnesium orotate, bicycle exercise test, syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(6):752-755

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

В последнее время пролапс митрального клапана (ПМК) привлекает к себе пристальное внимание врачей как наиболее часто встречающийся компонент синдрома дисплазии соединительной ткани сердца [1–4]. По данным разных авторов частота ПМК колеблется от 1,8% до 38%, в зависимости от используемых критериев диагностики [2, 5, 6]. Известно, что гемодинамические проявления ПМК зависят от выраженности дисплазии соединительной ткани сердца. У лиц с ПМК по данным ряда исследователей установлена повышенная частота развития серьезных осложнений (внезапная смерть, жизненно опасные нарушения ритма, бактериальный эндокардит, инсульт, тяжелая сердечная недостаточность). Частота развития осложнений при ПМК невелика (до 5%), однако, учитывая,

что это, как правило, пациенты работоспособного, призывного и детородного возраста, проблема выделения среди огромного числа лиц с ПМК подгруппы больных с повышенным риском развития осложнений становится крайне актуальной [7].

Диагностика синдрома соединительнотканной дисплазии и анализ характеристик показателей центральной гемодинамики, меняющихся при физической нагрузке, особенно у молодых людей, позволяют проводить превентивные мероприятия для предотвращения дальнейшего нарушения метаболизма коллагена [8, 9]. При этом очевидно, что высокая информативность, доступность и неинвазивность использования велоэргометрической пробы (ВЭМП) позволяет вовремя оценить выраженность гемодинамических нарушений, возникающих при физической нагрузке. Несмотря на это, в настоящее время в литературе имеются единичные работы по изучению динамики гемодинамических показателей при физической нагрузке на фоне лечения препаратами магния у пациентов с ПМК.

Сведения об авторах:

Дзеранова Кристина Михайловна — аспирант кафедры терапии и подростковой медицины РМАПО

Автандилов Александр Георгиевич — д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

Верткина Наталья Викторовна — к.м.н., главный врач ГКБ №81

Цель исследования: изучить динамику физической работоспособности у молодых людей с ПМК при приеме препаратов магния.

Материал и методы

Проведено клинико-инструментальное обследование 100 молодых мужчин с ПМК, из которых в исследование включено 54 человека с фенотипическими признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Включение участников, подходящих под критерии отбора, проводилось с сентября 2010 г. по октябрь 2012 г. До проведения любых процедур все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Субъективный статус (жалобы, результаты первичного осмотра) оценивали с помощью специально подготовленного опросника.

Велоэргометрическая проба исходно и после курса приема препарата проводилась по стандартной методике с регистрацией ЭКГ в трех стандартных и шести грудных отведениях. Для определения физической работоспособности использовалась проба PWC170. Проводилось ступенчатое увеличение физической нагрузки на 25 Вт каждые 3 мин с начальной мощности нагрузки 50 Вт до достижения субмаксимальной ЧСС. До нагрузки в конце каждой ступени и в период восстановления на 1, 3, 5-й мин и далее до полного восстановления определяли ЧСС и АД. При проведении пробы с физической нагрузкой оценивали: процент прироста ЧСС и систолического артериального давления (САД) по отношению к данным показателям в покое — индекс хронотропного резерва (ИХР) и индекс инотропного резерва (ИИР), двойное произведение (ДП). Помимо физиологического показателя ДП, основанного на данных АД и ЧСС, рассчитывали индекс двойного произведения по формуле: $ИДП = ДП / \text{масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ)}$. ММЛЖ вычислялась после проведения эхокардиографического исследования по формуле:

$$\text{ММЛЖ} = 0,000832 \times [(ТМЖП + КДДЛЖ + ТЗСЛЖ)^3 - КДДЛЖ]^3 + 0,6,$$

где ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (мм), КДДЛЖ — конечный диастолический диаметр левого желудочка (мм), ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (мм).

Определяли относительную физическую работоспособность (ФРС170отн) и величину удельной работы (Ауд). Для оценки преобладания парасимпатического или симпатического отделов вегетативной нервной системы использовали определение вегетативного индекса Кердо. Все вышеперечисленные параметры

определяли в период покоя, до нагрузки, в конце каждой ступени и далее — в период восстановления.

Всем пациентам, включенным в исследование, назначался препарат магния оротата (Магнерот, Верваг Фарма ГмбХ и Ко) в суточной дозе 3000 мг, разделенной на 2 приема. Продолжительность курса приема препарата составила 8 нед.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Определялись средние значения показателей (М), стандартная ошибка среднего (m). Оценка достоверности нормально распределенных признаков выполнена с помощью критерия Стьюдента, достоверным считали различия при 0,95 вероятности безошибочного суждения.

Результаты

Средний возраст участников исследования составил $19,2 \pm 0,3$ лет, рост — $177,8 \pm 0,97$ см, вес — $75,6 \pm 0,99$ кг. Признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, выявленные у подростков, участвовавших в исследовании, представлены в табл. 1.

Согласно полученным данным до приема магния оротата, высокий уровень физической работоспособности верифицирован у 11 (20,4%), низкий уровень — у 13 (24,1%), средний — у 30 (55,5%) человек. Распределение пациентов по уровню физической работоспособности представлено на рис. 1. Физическая работоспособность в общей группе до лечения в среднем составила $104,6 \pm 1,5$ Вт, при этом она сопровождалась снижением общего объема выполненной работы (А) до $897,3 \pm 40,9$ Вт. После нормирования данного показателя к массе тела относительная физическая работоспособность составила $1,35 \pm 0,3$ (Вт/кг), а величина удельной работы — $12,3 \pm 4,8$ (Вт/кг). После 8-ми недельного приема оро-

Таблица 1. Признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков, включенных в исследование (n=54)

Признак	%
Пролапс митрального клапана	100
Вовлечение в процесс опорнодвигательного аппарата	89
Астенический синдром	79,1
Гиперэластичная кожа, стрии на коже	51,8
Миопия	33,3
Гипермобильность суставов	25,9
Нефроптоз	12,9
Варикозное расширение вен	7,4
S-образный желчный пузырь	5,5
Искривление носовой перегородки	5,5

Таблица 2. Динамика гемодинамических показателей ВЭМП у участников исследования (n=54)

Показатель	Исходно	Через 8 нед
ЧСС среднее, уд/мин	80,09±1,6	71,1±0,9
САД среднее, мм рт.ст.	110,7±1,57	107,2±1,1
ДАД среднее, мм рт.ст.	68,5±0,78	69,7±0,72
ММЛЖ, г	137,7±2,7	133,2±2,6
ДП без нагрузки, ед	89,0±3,1	76,3±1,7***
Индекс ДП без нагрузки, ед	0,66±0,02	0,59±0,01**
ДП пороговое, ед	248,3±3,2	270,9±3,1
Индекс ДП пороговый, ед	1,86±0,05	2,06±0,05*
ИРС, %	46,40±2,17	66,80±2,02***
ХРС, %	78,50±2,24	84,50±1,15**
ОВР, Вт	897,3±40,8	1036,3±31,7
ФРС170отн, Вт/кг	1,35±0,04	1,44±0,04*
Ауд, Вт/кг	12,3±0,65	14,2±0,71***

p* $<0,05$; p** $<0,01$; p*** $<0,001$ по сравнению с исходным значением.
 ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ДП – двойное произведение; ИРС – инотропный резерв сердца; ХРС – хронотропный резерв сердца; ОВР – объем выполненной работы; ФРС – физическая работоспособность; Ауд – удельная работа

тата магния (Магнерот) высокий уровень физической работоспособности выявлен у 20 (37%), средний – у 25 (46,3%), низкий – у 9 (16,7%) участников, при этом также вырос и общий объем выполненной работы (ОВР) – до 1036,3±32,9 Вт (p<0,01).

Исходные значения ЧСС (80,09±1,6 уд/мин), ДП (89,0±3,1 ед) и ИДП (0,66±0,02 ед) свидетельствовали о повышенных запросах кардиореспираторной системы в кислородном обеспечении, а пороговые значения этих показателей были снижены. После курса приема оротата магния пороговые значе-

ния ДП и индекса ДП значительно возросли по сравнению с исходными данными (табл. 2).

Анализ динамики указанных параметров в восстановительный период (на 1–5 мин) выявил увеличение ДП до 223,7±3,2 ед, что, вероятнее всего, и обуславливало удлинение восстановительного периода до 8 мин. После курса приема оротата магния среднее значение ДП в группе снизилось и составило 189,8±2,9 ед (p<0,001).

После приема оротата магния отмечено урежение ЧСС в покое до 71,1±0,9 уд/мин, а также тенденция к снижению САД, ДАД и значимое снижение ХРС и ИРС (табл. 2).

У всех подростков, включенных в исследование, наблюдалось нарушение вегетативного баланса, проявлявшегося формированием симпатикотонии (79,6%), ваготонии (16,6%), а эйтонического состояние наблюдалось только у 3,8%. После 8-недельного приема оротата магния отмечалось снижение доли пациентов с симпатикотонией до 48,1%, рост частоты парасимпатикотонии – до 44,4% и эйтонии (7,5%). То есть на фоне лечения произошло заметное уменьшение симпатических влияний на миокард с приближением вегетативного баланса к состоянию эйтонии.

Динамика изменения продолжительности периода восстановления по анализу ЧСС и АД показала, что у 22 (40,7%) участников восстановительный период составил 5 мин, у 28 (51,9%) – 7 мин, у 4 (7,4%) – 3 мин. После 8-ми недельного приема оротата магния (Магнерот) уменьшилось количество больных с замедлением восстановительного периода, при этом более чем у половины он составил до 5 мин.

Обсуждение

Динамика физической работоспособности у молодых людей с ПМК и фенотипическими признаками

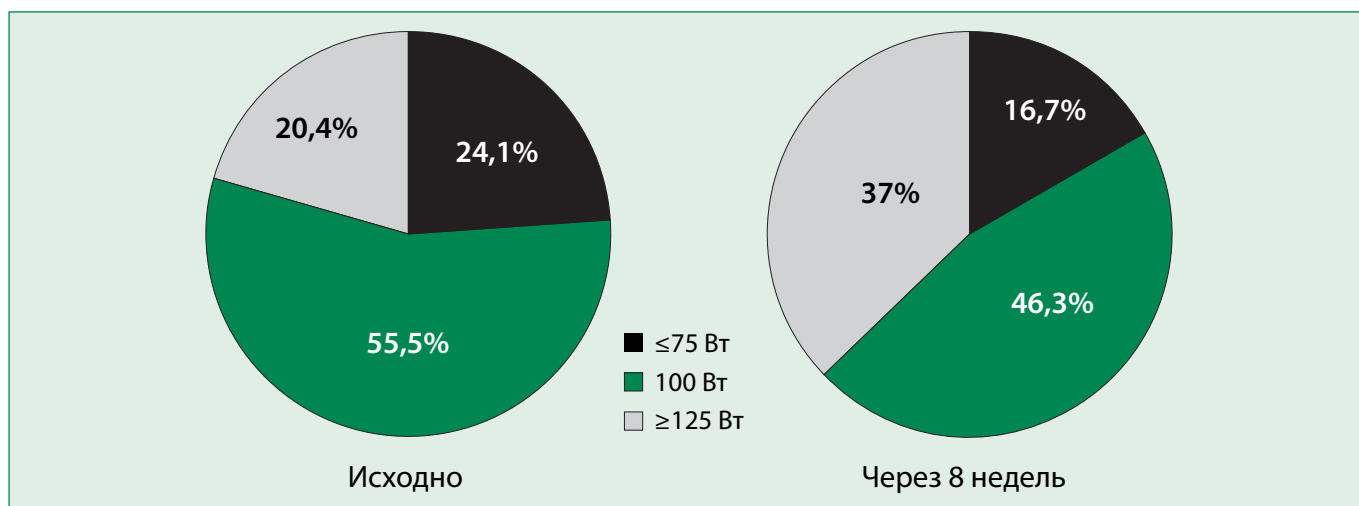


Рисунок 1. Динамика изменений физической работоспособности у пациентов с пролапсом митрального клапана

недифференцированной дисплазии соединительной ткани изучена недостаточно. В литературных данных последних лет имеются сведения по изучению гемодинамических показателей физической работоспособности у пациентов с ПМК. Согласно этим данным, зарегистрированные при велоэргометрии показатели свидетельствуют о достаточно высокой физической работоспособности пациентов с ПМК, однако общий объем выполненной работы у них оказался значительно меньшим, нежели у их здоровых сверстников [10]. Полученные в нашей работе данные совпадают с данными других авторов и свидетельствуют о наличии у пациентов средней физической работоспособности, которая сопровождалась снижением показателей общего объема выполненной работы, величины удельной работы и относительной физической работоспособности. Вместе с тем исходные данные о состоянии физической работоспособности у пациентов с ПМК и изменением ее гемодинамического обеспечения при проведении велоэргометрической пробы существенно отличались от данных, полученных после 8-недельного приема оротата магния. Повтор велоэргометрического тестирования показал, что физическая работоспособность достоверно увеличилась, также как и показатели двойного произведения, индекса двойного произведения, инотропного резерва сердца, хронотропного резерва сердца. Достоверно снизилась и средняя длительность периода восстановления. Указанные данные, скорее всего, свидетельствовали

о перестройке функционирования сердечно-сосудистой системы на фоне лечения с включением более экономичного режима работы сердца с меньшим потреблением кислорода.

Заключение

Таким образом, после 8-ми недельного приема оротата магния (Магнерот) у подростков с ПМК и фенотипическими признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани, отмечено заметное улучшение гемодинамического обеспечения физической нагрузки, что сопровождалось ростом физической работоспособности, пороговой мощности и заметным сокращением времени восстановления.

На фоне приема оротата магния достоверно выросла физическая работоспособность, низкий уровень которой может быть также связан и с дефицитом магния, встречающимся при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Ограничения исследования

При интерпретации результатов работы следует учитывать несравнительный и нерандомизированный характер исследования. Препарат оротата магния назначался всем участникам исследования.

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

Литература

1. Veyn A. M., Solov'eva A. D., Nedostup A. V. et al. Autonomic disturbances in mitral valve prolapse. *Kardiologiya* 1995;35(2):55–58. Russian (Вейн А. М., Соловьева А. Д., Недоступ А. В. и др. Вегетативные нарушения при пролапсе митрального клапана. *Кардиология* 1995;35(2):55–58).
2. Zemtsovskiy E. V. Heart connective tissue dysplasia. SPb: TOO Politek-Nord-Vest; 1998. Russian (Земцовский Э. В. Соединительнотканная дисплазия сердца. СПб: ТОО Политекс-Норд-Вест; 1998).
3. Martynov A. I., Stepura O. B., Ostroumova O. D. et al. Mitral valve prolapse. Part 1. Phenotypic characteristics and clinical presentation. *Kardiologiya* 1998; 38(1): 72–80. Russian (Мартынов А. И., Стенпура О. Б., Остроумова О. Д. и др. Проплапс митрального клапана. Часть 1. Фенотипические особенности и клинические проявления. *Кардиология* 1998; 38(1): 72–80).
4. Barlow J. B. Mitral valve billowing and prolapse – an overview. *Aust NZJ Med* 1992; 22 (Suppl 5): 541–549.
5. Kuznetsov G. P., Lebedev P. A. mitral valve prolapse. A manual for physicians and students. Samara: Sam GMU; 1997. Russian (Кузнецов Г. П., Лебедев П. А. Проплапс митрального клапана. Методическое пособие для врачей и студентов. Самара: Сам ГМУ; 1997).
6. Makolkin V. I. Can I use the term "functional heart disease." *Ter arkhiv* 1998; (8): 5–7. Russian (Маколкин В. И. Возможно ли использование термина «функциональные болезни сердца». *Тер архив* 1998; (8): 5–7).
7. Stepura O. B., Mel'nik O. O., Shekhter A. B. et al. The results of the magnesium salt of orotic acid "Magnerot" in the treatment of patients with idiopathic mitral valve prolapse. *Rossiyskie Meditsinskie Vesti* 1999; (2): 64–69. Russian (Стенпура О. Б., Мельник О. О., Шехтер А. Б. и др. Результаты применения магниевой соли оротовой кислоты «Магнерот» при лечении больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана. *Российские Медицинские Вести* 1999; (2): 64–69).
8. Domnitskaya T. M., D'yachenko A. V., Kupriyanoval O. O., Domnitskiy M. V. The clinical significance of magnesium orotate in adolescents with connective tissue dysplasia syndrome of heart. *Kardiologiya* 2005;45:76–81. Russian (Домницкая Т. М., Дьяченко А. В., Куприянова О. О., Домницкий М. В. Клиническое значение применения магния оротата у подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. *Кардиология* 2005;45:76–81).
9. Alberts B., Johnson A., Lewis J., et al. *Molecular Biology of the Cell*. 4th ed. New York: Garland Science; 2002.
10. Yakupov I. F. Dynamics of cardiovascular teenage boys with mitral valve prolapse. *Kazanskiy Meditsinskiy Zhurnal* 2003; 84(5): 36–39. Russian (Якупов И. Ф. Динамика показателей сердечно-сосудистой системы юношей-подростков с пролапсом митрального клапана. *Казанский Медицинский Журнал* 2003; 84(5): 36–39).

Поступила: 12.12.2012

Принята в печать: 18.12.2012

ВЗАИМОСВЯЗЬ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА С РИГИДНОСТЬЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ У ЖЕНЩИН С ВЫСОКОЙ АКТИВНОСТЬЮ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

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

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

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

Взаимосвязь кардиоваскулярных факторов риска с ригидностью артериальной стенки у женщин с высокой активностью ревматоидного артрита

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

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

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

Цель. Изучить взаимосвязь показателей артериальной ригидности (АР), полученных с помощью контурного анализа периферической пульсовой волны, с кардиоваскулярными факторами риска у женщин с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Обследовали 130 женщин с высокой активностью РА. Контрольную группу составили 25 женщин без ревматических заболеваний. Помимо клинических проявлений, степени активности и тяжести РА, оценивали наличие основных традиционных факторов риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), проводили дуплексное сканирование общих сонных артерий, трансторакальное эхокардиографическое исследование сердца (ЭХО-КГ) и определение уровней сывороточных маркеров воспаления. Показатели дигитального объемного пульса определяли фотоплетизмографическим методом.

Результаты. Пациентки молодого и среднего возраста с РА с учётом поправки на основные ТФР ССЗ отличаются от контрольной группы женщин без РА более высокими значениями индекса ригидности (SI), отражающего увеличение жёсткости крупных артерий, и индекса отражения (RI), характеризующего повышение тонуса мелких артерий. Увеличение SI > 9,6 м/с или RI > 70% ассоциируется с большей частотой диастолической дисфункции (ДДФ) и гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) на фоне более тяжёлого течения РА [большой процент выявления III/IV рентгенологической стадии, высокие уровни IgM ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)] и неэффективности ингибиторов фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) в анамнезе при отсутствии значимой разницы по ТФР ССЗ. У больных, получающих терапию метотрексатом, значения SI и RI были значимо ниже, чем у женщин, находящихся на терапии другими базисными противовоспалительными препаратами или не получающих их. Оценка RI может использоваться для скрининговой диагностики ГЛЖ у женщин с высокой активностью РА.

Заключение. Повышение АР, ассоциирующееся с развитием ДДФ ЛЖ и ГЛЖ, на фоне необратимых изменений суставов и более высокой концентрации IgM РФ и АЦЦП может являться одним из возможных механизмов взаимосвязи тяжести РА и увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, артериальная ригидность, кардиоваскулярный риск.

РФК 2012;8(6):756–765

The relationship of cardiovascular risk factors and arterial wall stiffness in women with a high activity of rheumatoid arthritis

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

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

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

Aim. To study the relationship of arterial stiffness (determined by contour analysis of peripheral pulse wave) with cardiovascular risk factors in women with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. Women with high activity of RA (n=130) were examined. Women without rheumatic diseases (n=25) were included into control group. Assessment of the major traditional risk factors (TRF) of cardiovascular disease (CVD), duplex scanning of the common carotid arteries, transthoracic echocardiography (Echo-CG), and determination of serum inflammation marker levels were performed, in addition to evaluation of clinical symptoms, RA activity and severity. Indicators of digital pulse volume were determined by photoplethysmography.

Results. Young and middle aged patients with RA after adjusting for the major TRF of CVD compared with women without RA have higher stiffness index (SI), reflecting increased stiffness of large arteries, and reflection index (RI), that shows raised tone of small arteries. The value SI > 9.6 m/s or RI > 70% is associated with a higher rate of diastolic dysfunction (DD), and left ventricular hypertrophy (LVH), while the more severe RA [high frequency III/IV radiographic stage, high levels of IgM rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP)] and the history of inefficacy of tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors in the absence of significant differences in TRF of CVD. SI and RI values in patients treated with methotrexate were significantly lower than in patients receiving other basic anti-inflammatory drugs or not treated patients.

Conclusion. Increased arterial stiffness that is associated with the development of DD and LVH, irreversible joint damages, higher IgM RF and anti-CCP levels may be one of the possible mechanisms of the relationship of RA severity and increased risk of cardiovascular complications. RI determination can be used for screening of LVH in women with RA of high activity.

Key words: rheumatoid arthritis, arterial stiffness, cardiovascular risk.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(6):756–765

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

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим аутоиммунным заболеванием с доказано высоким кардиоваскулярным риском [1]. Ранее была показана важ-

ная роль длительности и тяжести заболевания в ускоренном развитии сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1–4]. В связи с этим актуален вопрос взаимосвязи тяжести РА и увеличения вероятности развития ССО, а также — возможностей адекватной оценки кардиоваскулярного риска, т.к. существующие стандартные методы его определения учитывают только традиционные факторы риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

За последнее десятилетие накоплено достаточно данных, свидетельствующих о важности жёсткости артериальной стенки как показателя, характеризующего сосудистое ремоделирование. Установлено, что повышение артериальной ригидности (АР) регистрируется уже на ранних стадиях ССЗ и рассматривается как независимый фактор риска развития ССО у лиц без явного по-

Сведения об авторах:

Новикова Диана Сергеевна — к.м.н., с.н.с. лаборатории

функциональной и ультразвуковой диагностики НИИР

Попкова Татьяна Валентиновна — д.м.н., руководитель

лаборатории системных заболеваний НИИР

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

Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик

РАМН, директор НИИР



Рисунок 1. Контурный анализ периферической пульсовой волны PulseTrace PCA (Micro Medical, Великобритания)

ражения сердечно-сосудистой системы и у больных артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сахарным диабетом (СД) 2 типа [5]. Результаты немногочисленных работ, полученные с помощью различных методов оценки АР, свидетельствуют о снижении эластичности мелких и крупных сосудов у больных РА по сравнению с лицами без ревматических заболеваний. Существуют данные о влиянии болезнь-специфических факторов (длительность и тяжесть заболевания, уровень воспалительных маркеров) и ТФР ССЗ (возраст, АГ, гиперлипидемия, висцеральное ожирение) на развитие АР при РА. Отмечено положительное влияние эффективной противовоспалительной терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО- α), а также статинов на эластические свойства артериальной стенки у больных РА [11].

Учитывая клиническое значение показателей АР, возникает вопрос: почему до настоящего времени методики измерения АР не стали рутинными в обычной практике? Во-первых, относительно недавно появились ссылки на результаты исследований, свидетельствующих о прогностической ценности АР. Во-вторых, «золотой стандарт» измерения АР (оценка скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте с помощью доплера или аппланационной тонометрии) является достаточно трудоемким, требующим специального обучения персонала. Поэтому на данный момент существует потребность в альтернативных методиках, характеризующих АР, которые можно применять не только в клинических, но и в амбулаторных условиях. Таким методом может стать контурный анализ периферической пульсовой волны, в частности, с помощью прибора «PulseTrace PCA» (Micro Medical, Великобритания) (рис. 1). Принцип его действия основан на теории распространения и отражения пульсовой волны, которая регистрируется с помощью высо-

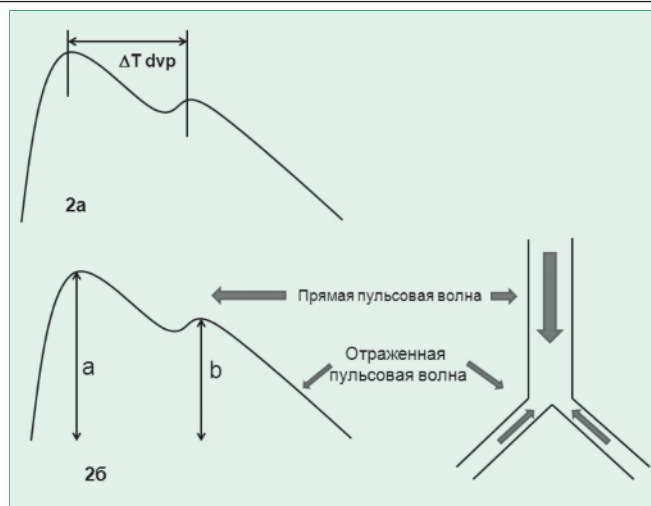


Рисунок 2. Расчет индекса жесткости (SI) и индекса отражения (RI)

2а. $SI = \text{Рост пациента} / \Delta T \text{ dvp}$, $\Delta T \text{ dvp}$ – время между пиками прямой (систолической) и отраженной (диастолической) пульсовой волны

2б. $RI = b/a \cdot 100\%$, a – амплитуда систолической пульсовой волны, b – амплитуда отраженной волны

кочувствительного дигитального фотоплетизмографического датчика. Прибор «PulseTrace PCA» рассчитывает два индекса (рис. 2а и рис. 2б). Индекс ригидности (SI) оценивает скорость распространения пульсовой волны по крупным артериям и рассчитывается как отношение роста пациента ко времени между систолическим и диастолическими компонентами волны. Отмечается высокая корреляция между SI и СРПВ в аорте – «золотым стандартом» измерения АР [6,7]. Индекс отражения (RI) – это процентное отношение высоты диастолического компонента периферической пульсовой волны к высоте систолического компонента, индекс характеризует состояние тонуса мелких артерий.

На основе анализа данных, полученных во Фрамингемском исследовании ($n=1778$), Dawber T.R. и соавт. еще в 1973 г. было выделено 4 класса периферической пульсовой волны (рис. 3) [8]. У молодых здоровых лиц форма периферической пульсовой волны относится к I классу с двумя четко выраженными пиками: прямой волны (систолический пик) и отраженной волны (диастолический пик). С увеличением жесткости проводящих артерий отраженная волна возвращается не в диастолу, а в систолу, и форма пульсовой волны меняется от I к IV классу. У пожилых лиц второй пик контура пульсовой волны выражен слабо и замещен точкой изгиба нисходящего колена пульсовой волны. Эта точка изгиба еще может использоваться для определения SI и RI. У пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и/или наличием ССЗ крупные артерии очень жесткие («stiff arteries»), и форма пульсовой волны относится к IV классу. В этих случаях отраженная волна возвращается очень рано, во время систолы, и становится невозможным

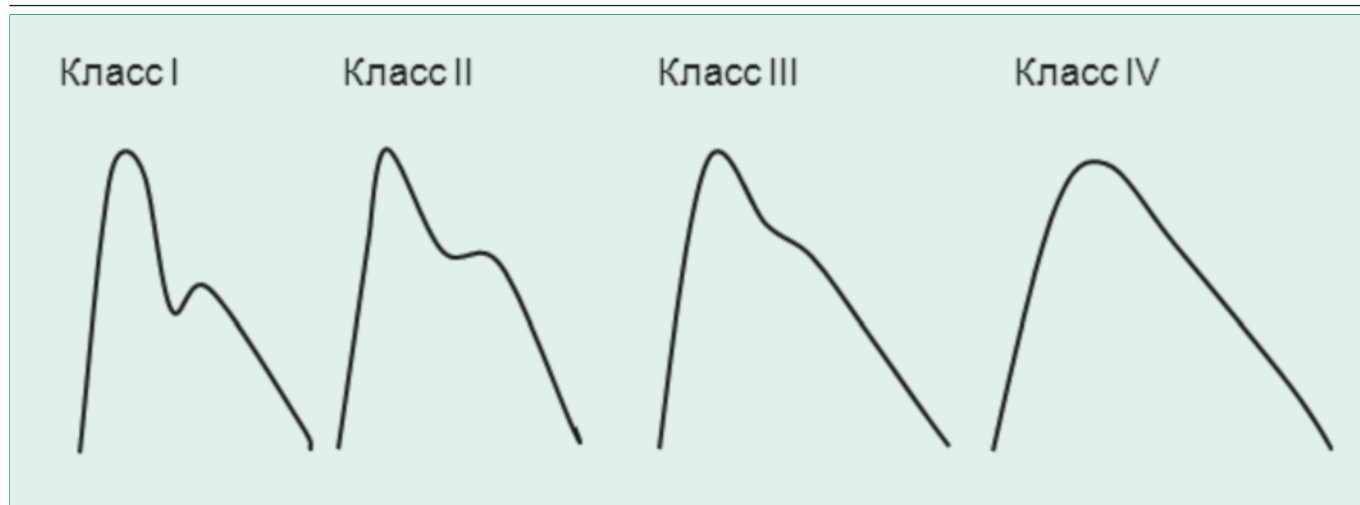


Рисунок 3. Классификация формы периферической пульсовой волны согласно Dawber T.R. и соавт. [8]

С увеличением возраста и/или наличием ССЗ форма пульсовой волны меняется от I класса к IV. Увеличение жесткости артерий приводит к более раннему возврату отраженной пульсовой волны (не в диастолу, а в систолу), что сопровождается последовательными изменениями контура пульсовой волны

различить прямую и отраженную пульсовую волну. Dawber T.R. и соавт. показали, что у мужчин 65–74 лет частота развития инфаркта миокарда была в 4 раза выше при форме периферической пульсовой волны IV класса по сравнению с пациентами, у которых форма пульсовой волны относилась к I классу. У больных РА до настоящего времени не проводилось изучение клинической значимости оценки жёсткости сосудистой стенки с помощью контурного анализа пульсовой волны.

Целью нашей работы явилось изучение взаимосвязи показателей жёсткости артериальной стенки, полученных с помощью контурного анализа периферической пульсовой волны, с кардиоваскулярными факторами риска у женщин с высокой активностью РА.

Материалы и методы

Работа выполнялась в рамках программы НИИР РАМН «Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях: диагностика, профилактика и лечение». Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИР РАМН. В исследование включено 130 женщин с достоверным диагнозом РА, установленным согласно критериям Американской коллегии ревматологов (1987) [9], с высокой активностью заболевания. Активность РА определяли по индексу DAS28, значение которого расценивали как низкую ($\text{DAS28} < 3,2$), умеренную ($3,2 \leq \text{DAS28} \leq 5,1$) и высокую ($\text{DAS28} > 5,1$). В исследование вошли пациентки с неэффективностью или непереносимостью терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), часть из них (17,5%) — также с неэффективностью терапии ингибиторами ФНО- α по критериям EULAR [10]. Все пациентки подписывали информированное согласие. Обследование больных РА проведено по стандартам Ас-

социации ревматологов России [11]. Контрольную группу составили 25 женщин без РА, не попадающие под критерии исключения (сотрудники НИИР РАМН).

В исследование не включались лица старше 60 лет, а также имеющие ИБС (стенокардия, перенесённый ИМ), ХСН II–IV ФК, СД, инсульт в анамнезе, клапанные пороки сердца, ожирение 3–4 степени, язвенную болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, онкологические заболевания, клинически значимые заболевания щитовидной железы. Во время проведения исследования пациенты не принимали β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины и седативные препараты.

Проведено одномоментное исследование, включающее оценку анамнестических данных, антропометрическое исследование с измерением роста, веса и вычислением индекса массы тела (ИМТ), объёма талии (ОТ), измерение «офисного» АД по стандартной методике, оценку липидного спектра с вычислением индекса атерогенности (ИА), уровня гликемии натощак. Для оценки суммарного риска развития ССО использована шкала SCORE [12]. Показатели дигитального объёмного пульса определяли фотоплетизмографическим методом с помощью прибора Pulse Trace («Micro Medical», Великобритания). Анализировали параметры индекса жёсткости (SI, м/с) и индекса отражения пульсовой волны (RI, %). В тех случаях, когда используемый аппарат не может определить величину жёсткости сосудистой стенки в связи с очень высоким её уровнем («stiff arteries»), вводится значение, соответствующее максимально возможной аппаратно-определяемой величине (для SI — 20 м/с, для RI — 90%). Для выявления субклинических форм атеросклероза проводилось дуплексное сканирование общих сонных артерий

Таблица 1. Клиническая характеристика женщин с РА

Показатели	Женщины с РА (n=130)
Возраст, годы	44,3±1,0
Длительность болезни, мес	107,2±7,9
Длительность РА, %:	
≤12 мес	7
>12 мес	93
Степень активности DAS 28, баллы	6,2±0,1
Рентгенологическая стадия, %:	
I/II	45
III/IV	55
Индекс HAQ, баллы	1,59±0,05
Внесуставные проявления РА, %	33
Ревматоидный фактор, %:	
Да	77
Нет	23
АЦЦП, %:	
Да	78
Нет	22
Применение глюкокортикоидов, %	70
Кумулятивная доза глюкокортикоидов, г (в расчете на преднизолон)	12,1±1,3
Доза глюкокортикоидов на момент обследования, г (в расчете на преднизолон)	8,4±0,5
Использование БПВП, %:	95
Метотрексат	61
Лефлуномид	24
Плаквенил	5
Сульфасалазин	10
Доза метотрексата на момент обследования, мг/нед	12,9±0,33
Длительность приёма метотрексата, мес	31,5±3,6
Неэффективность ингибиторов ФНО-α в анамнезе, %	17,5
НПВП, %	95
Данные представлены как M±m, если не указано иначе; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ФНО – фактор некроза опухоли; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллиновому пептиду	

на аппарате «Voluson 730 Expert» (Австрия) [13]. Пациенткам с РА также выполняли стандартное эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ) в М-, В- и доплер-режимах с определением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) [14] и изучением диастолической функции ЛЖ [15].

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 для дискретных переменных или параметры для непрерывных, используя стандартное представление $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, а m – статистическая погрешность его определения, или процентиля [16]. Достоверность различий между группами по количествен-

ным 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 показателей между группами использовали критерий χ^2 . Для выявления 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 других факторов), рассчитывали и анализировали коэффициенты частной корреляции под контролем возраста (или другого фактора). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика больных РА представлена в табл. 1. Проведено сравнение ТФР ССЗ и суммарного риска развития ССО по шкале SCORE у женщин с РА и в контрольной группе (табл. 2). Пациентки с РА были несколько старше по возрасту, у них достоверно чаще регистрировалась АГ, менопауза, был выше уровень триглицеридов (ТГ), а концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) – ниже, чем в контроле. Таким образом, женщины с РА отличались от контрольной группы более высокой частотой АГ, менопаузы, дислипидемии.

Сравнение эластических свойств артериальной стенки у женщин с РА и в контроле представлено в табл. 3. Пациентки с РА отличались от контрольной группы более высокими значениями SI и RI. Выявлена корреляционная связь между показателями SI и RI ($r = 0,83$, $p < 0,001$). Частота выявления «жестких артерий» («stiff arteries») у женщин с РА составила 35%, что было значительно выше таковой в контроле (0%). При поправке на ТФР ССЗ (возраст, АГ, менопаузу, уровень ХС ЛПВП) все изучаемые показатели AP были значительно выше, чем в контроле. Таким образом, пациентки с высокой активностью РА отличаются от контрольной группы увеличением жесткости крупных и мелких артерий с учётом поправки на ТФР ССЗ.

При проведении корреляционного анализа в целом по группе выявлено, что у женщин с РА ($n = 130$) увеличение SI или RI не ассоциируется с возрастом, уровнем общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), ХС ЛПВП, ТГ, ИА, гликемии натощак, частотой сердечных сокращений (ЧСС), уровнем систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового АД (ПАД), ИМТ, ОТ, курением, а также наличием АГ, менопаузы, наследственности по ССЗ и суммарным риском развития ССО по шкале SCORE.

Таблица 2. Сравнение ТФР ССЗ и суммарного риска развития ССО по шкале SCORE у женщин с РА и контрольной группы

Параметр	РА (n=130)	Контроль (n=25)	p
Возраст, годы	44,3±1,0	41,0±2,3	>0,05
ОХС, ммоль/л	5,45±0,1	5,32±0,19	>0,05
ОХС>5 ммоль/л, %	65	60	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,35±0,09	3,42±0,17	>0,05
ХС ЛПНП>3 ммоль/л, %	68	64	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,41±0,07	0,62±0,05	<0,001
ТГ>1,7 ммоль/л, %	28	0	0,002
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,45±0,04	1,61±0,05	>0,05
ХС ЛПВП<1,2 ммоль/л, %	30	4	0,007
ИА	4,07±0,12	3,39±0,16	0,02
ИА>3, %	76	64	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,8±0,04	4,8±0,05	>0,05
Глюкоза>6,0 ммоль/л, %	2,1	1,9	>0,05
АГ, %	42	12	0,005
Наследственность по ССЗ, %	32	33	>0,05
ИМТ, кг/м ²	25,01±0,32	23,90±0,40	>0,05
ИМТ>25 кг/м ² , %	35	24	>0,05
Курение, %	17	12	>0,05
Менопауза, %	42	16	0,016
SCORE, %	0,60±0,07	0,42±0,11	>0,05

Данные представлены как M±m, если не указано иначе; p — значимость различия показателей между пациентками с РА и контрольной группой

Значения SI и RI были значимо выше у пациенток с III/IV рентгенологической стадией (n=71) по сравнению с таковыми у больных с I/II стадией (n=59) [13,8±0,7 м/с против 10,6±0,6 м/с (p=0,002) и 73,5±2,1% против 65,1±2,1% (p=0,008)]. У больных, получающих терапию метотрексатом (n=75), значения SI и RI были значимо ниже, чем у женщин, находящихся на терапии другими БПВП или не получающих БПВП (n=65) [11,6±0,6 м/с против 13,6±0,8 м/с (p=0,039) и 67,1±2,1% против 73,9±2,3% (p=0,046)]. Это может быть обусловлено меньшей частотой III/IV рентгенологической стадии у пациенток с РА на фоне терапии метотрексатом по сравнению с пациентками без таковой (46% против 69%; p=0,01) при отсутствии значимых различий по индексу активности DAS28 и длительности заболевания. Наличие неэффективности

ингибиторов ФНО-α в анамнезе у женщин с РА (n=23) также ассоциировалось с большими значениями SI и RI по сравнению со значениями таковых у пациенток, ранее не получавших терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП; n=107) [16,0±1,5 м/с против 11,5±0,6 м/с (p=0,005) и 80,0±3,6% против 67,7±2,0% (p=0,01)]. Выявлено, что пациентки с неэффективностью ингибиторов ФНО-α в анамнезе отличались от больных РА, у которых ранее ГИБП не использовались, более высокой активностью РА по DAS28 (6,5±0,2 против 5,8±0,1; p=0,005), концентрацией IgM РФ (443,9±184,2 МЕ/мл против 169,4±28,6 МЕ/мл; p=0,01) и АЦЦП (83,0±8,5 Ед/мл против 60,4±4,9 Ед/мл; p=0,049), частотой АЦЦП-позитивности (90% против 70%; p=0,05).

Таблица 3. Сравнение эластических свойств артериальной стенки у женщин с РА и в контрольной группе

Параметр	РА (n=130)	Контроль (n=25)	r ¹	p ¹	r ²	p ²	r ³	p ³
SI, м/с	12,4±0,5	6,7±0,2	-0,35	<0,001	-0,36	<0,001	-0,37	<0,001
RI, %	69,8±1,5	57,2±1,3	-0,27	0,001	-0,27	0,001	-0,26	0,002
Stiffarteries, n (%)	44 (35)	0 (0)	-0,26	0,001	-0,26	0,001	-0,31	<0,001

Данные представлены как M±m, если не указано иначе; r¹ — коэффициент корреляции факторов риска с наличием РА; p¹ — значимость различия показателей между пациентками с РА и без РА; r² — частный коэффициент корреляции факторов риска с наличием РА с поправкой на возраст; p² — значимость отличия частного коэффициента корреляции факторов риска с наличием РА от 0; r³ — частный коэффициент корреляции факторов риска с наличием РА с поправкой на возраст, наличие АГ, менопаузы, уровень ТГ, ХС ЛПВП; p³ — значимость отличия частного коэффициента корреляции факторов риска с наличием РА от 0

Таблица 4. Клинико-инструментальная и лабораторная характеристика женщин с РА в зависимости от величины медианы индекса ригидности (SI)

Показатели	Группа 1 (SI>9,6 м/с) n=66	Группа 2 (SI≤9,6 м/с) n=64	p
Возраст, лет	45,9±1,4	44,0±1,5	>0,05
ОХС, ммоль/л	5,5±0,13	5,4±0,2	>0,05
ХСЛПНП, ммоль/л	3,3±0,1	3,4±0,1	>0,05
ХСЛПВП, ммоль/л	1,45±0,06	1,44±0,05	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,52±0,1	1,28±0,08	>0,05
ИА	4,2±0,2	4,0±0,2	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,8±0,09	4,6±0,08	>0,05
ЧСС, уд/мин	77,0±1,2	77,0±1,1	>0,05
АГ, %	44	39	>0,05
САД, ммрт.ст.	117,8±1,9	116,9±1,9	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	73,1±1,1	73,9±1,4	>0,05
ПАД, мм рт.ст.	44,2±1,3	43,0±1,2	>0,05
Наследственность по ССЗ, %	32	32	>0,05
Курение, %	18	16	>0,05
Менопауза, %	45	38	>0,05
ИМТ, кг/м ²	24,2±0,6	24,6±0,8	>0,05
ОТ, см	78,4±1,8	79,9±2,1	>0,05
Гиподинамия, %	27	26	>0,05
SCORE, %	0,67±0,05	0,54±0,09	>0,05
Атеросклероз сонных артерий, %	34	32	>0,05
ТМЖП, см	1,0±0,03	0,92±0,02	0,044
ТЗСЛЖ, см	0,99±0,02	0,92±0,02	0,019
ИММЛЖ, г/м ²	98,3±5,1	86,3±4,4	0,012
ГЛЖ, %	25	5	0,001
ДДФ ЛЖ, %	42	21	0,02
IgM РФ, МЕ/мл	373,8±78,9	159,5±27,2	0,014
АЦЦП, Ед/мл	126,2±17,9	76,2±11,3	0,021
РФ+, %	80	73	>0,05
АЦЦП+, %	84	72	>0,05
DAS28, баллы	6,4±0,14	6,0±0,13	0,071
III/IV рентгенологическая стадия	65	45	0,023
Неэффективность ингибиторов ФНО-α в анамнезе, %	27	8	0,014

Данные представлены как M±m, если не указано иначе; p — значимость отличия частного коэффициента корреляции факторов риска с наличием SI>9,6 м/с от 0

Согласно величине медианы SI (9,6 м/с) пациентки с РА были разбиты на 2 группы: 1 группу составили пациентки с РА со значениями SI>9,6 м/с (n=66), 2 группу — со значениями SI≤9,6 м/с (n=64). Пациентки 1 группы по сравнению с больными РА 2 группы не различались по возрасту, ТФР ССЗ и частоте АС сонных артерий (табл. 4). В тоже время у женщин с РА в 1 группе значения толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), ИММЛЖ были значимо выше, чем таковые во 2 группе больных, что отразилось в закономерном увеличении частоты ГЛЖ в 1 группе. Так, при SI>9,6 м/с частота ГЛЖ в 5 раз превышала таковую при SI≤9,6 м/с. Ча-

стота диастолической дисфункции левого желудочка (ДДФ ЛЖ) также была в 2 раза выше в 1 группе пациенток с РА. Кроме того, пациентки с РА в 1 группе отличались несколько большей активностью заболевания (DAS28) и значимо более высокими значениями IgM РФ, АЦЦП, частоты III/IV рентгенологической стадии, неэффективности ингибиторов ФНО-α в анамнезе. Таким образом, больные РА со значениями SI>9,6 м/с, отражающими увеличение жёсткости крупных артерий, по сравнению с пациентками, значения SI у которых не превышают 9,6 м/с, характеризуются большей частотой ДДФ ЛЖ и ГЛЖ на фоне более тяжёлого течения РА при отсутствии значимой разницы по ТФР ССЗ.

Таблица 5. Клинико-инструментальная и лабораторная характеристика женщин с РА в зависимости от величины медианы индекса отражения (RI)

Показатели	Группа 1 (RI>70%), n=65	Группа 2 (RI≤70%), n=65	p
Возраст, лет	44,0±1,6	44,6±1,3	>0,05
ОХС, ммоль/л	5,3±0,14	5,6±0,2	>0,05
ХСЛПНП, ммоль/л	3,2±0,1	3,5±0,1	>0,05
ХСЛПВП, ммоль/л	1,41±0,06	1,48±0,05	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,45±0,1	1,36±0,12	>0,05
ИА	4,1±0,2	4,0±0,2	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,7±0,09	4,7±0,08	>0,05
ЧСС, уд/мин	77,5±1,3	76,8±1,2	>0,05
АГ, %	37	46	>0,05
САД, ммрт.ст.	117,0±1,9	118,0±1,9	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	73,1±1,1	74,5±1,4	>0,05
ПАД, мм рт.ст.	43,5±1,3	44,5±1,2	>0,05
Наследственность по ССЗ, %	28	36	>0,05
Курение, %	17	17	>0,05
Менопауза, %	40	43	>0,05
ИМТ, кг/м ²	23,5±0,6	25,3±0,8	>0,05
ОТ, см	77,0±1,8	81,0±2,1	>0,05
Гиподинамия, %	28	25	>0,05
SCORE, %	0,63±0,05	0,57±0,09	>0,05
Атеросклероз сонных артерий, %	31	35	>0,05
ТЗСЛЖ, см	0,99±0,02	0,92±0,02	0,034
ИММЛЖ, г/м ²	102,9±5,5	83,8±3,9	0,006
ГЛЖ, %	29	4	0,001
ДДФ ЛЖ, %	42	21	0,02
IgM РФ, МЕ/мл	358,8±82,0	181,6±26,7	0,042
DAS28, баллы	6,4±0,14	6,0±0,13	0,074
III/IV рентгенологическая стадия	66	44	0,013
Неэффективность ингибиторов ФНО-α в анамнезе, %	27	8	0,018
Данные представлены как M±m, если не указано иначе; p – значимость отличия частного коэффициента корреляции факторов риска с наличием RI>70% от 0			

Согласно величине медианы RI (70%) пациентки с РА были разбиты на 2 группы (табл. 5): 1 группу составили женщины с РА со значениями RI>70% (n=65), 2 группу – со значениями RI≤70% (n=65). Как видно из таблицы 5, пациентки 1 группы по сравнению с больными РА 2 группы не различались по возрасту, ТФР ССЗ и частоте АС сонных артерий. У женщин с РА в 1 группе значения ТЗСЛЖ и ИММЛЖ были достоверно выше, чем таковые во 2 группе больных. Частота ДДФ ЛЖ и ГЛЖ у женщин с РА в 1 группе также была выше, чем во 2 группе: при наличии RI>70% частота ДДФ ЛЖ в 2 раза превышала таковую при значениях RI≤70% м/с, ГЛЖ – в 7,3 раза, соответственно. Кроме того, пациентки с РА в 1 группе отличались более высокими значениями IgM РФ, частоты III/IV рентгенологической стадии, неэффективности ингибиторов ФНО-α в анамнезе. Таким образом, у женщин с РА увеличение ин-

декса отражения (RI) >70%, характеризующего повышение тонуса мелких артерий, ассоциируется с большим процентом выявления ДДФ ЛЖ и ГЛЖ на фоне более тяжёлого течения РА при отсутствии значимой разницы по ТФР ССЗ.

Пациентки с «очень жёсткими» артериями (n=44) отличались от оставшихся больных РА (n=86) меньшей частотой АГ (30% против 48%; p=0,049), ИМТ>25 кг/м² (24% против 42%; p=0,043), но при этом большей частотой III/IV рентгенологической стадии (76% против 45%; p=0,001), неэффективности ингибиторов ФНО-α в анамнезе (33% против 9%; p=0,003) и меньшей частотой применения метотрексата (49% против 67%; p=0,044). ДДФ ЛЖ у больных с «очень жёсткими» артериями регистрировалась в 2,1 раза чаще, чем у остальных женщин с РА (48% против 23%; p=0,004). Таким образом, несмотря на более низ-

кую частоту АГ и повышенной массы тела, а также отсутствие различий по другим ТФР ССЗ, пациентки с «очень жёсткими» артериями характеризуются более высокой частотой ДДФ ЛЖ на фоне большей тяжести РА и недостаточного использования терапии метотрексатом.

Мы проанализировали возможности фотоплетизмографии в диагностике ГЛЖ у женщин с высокой активностью РА. В качестве зависимой использовалась переменная ГЛЖ «есть»–ГЛЖ «нет». В качестве независимых переменных оценивались $SI > 9,6$ м/с и $RI > 70\%$. По данным ЭХО-КГ ГЛЖ выявлена у 22 из 130 (17%) женщин с РА. В связи с относительно невысокой распространённостью ГЛЖ у пациенток с РА молодого и среднего возраста для скринингового выявления ГЛЖ следует использовать тесты с высокой диагностической чувствительностью (ДЧ), позволяющие исключить наличие заболевания. ДЧ для $RI > 70\%$ составила 87,5%, диагностическая специфичность (ДС) – 57,5%, предсказательная ценность положительного результата (ПЦПР) – 29%, предсказательная ценность отрицательного результата (ПЦОР) – 96%, отношение правдоподобия положительного результата (ОППР) – 2,1, отношение правдоподобия отрицательного результата (ОПОР) – 0,48, что делает использование данного параметра полезным для диагностики ГЛЖ [17]. ДЧ для $SI > 9,6$ м/с составила 87,5%, ДС – 47,5%, ПЦПР – 25%, ПЦОР – 95%, ОППР – 1,6, ОПОР – 0,80, что делает использование этого параметра нецелесообразным для диагностики ГЛЖ. Таким образом, несмотря на высокую корреляционную связь между показателями SI и RI , сходными факторами, ассоциирующимися с увеличением жёсткости крупных и мелких артерий у женщин с РА, для скрининговой диагностики ГЛЖ более целесообразно оценивать показатель RI .

Обсуждение

По результатам нашего исследования пациентки молодого и среднего возраста с высокой активностью РА отличаются от женщин без РА значительным увеличением жёсткости крупных и мелких артерий с учётом поправки на основные ТФР ССЗ. У 35% пациенток с РА зарегистрирована форма периферической пульсовой волны, характеризующая наличие «очень жёстких» артерий, что в общей популяции типично для пожилых лиц с высоким кардиоваскулярным риском.

Повышение АР играет важную роль в патогенезе многих ССЗ [5,18]. В предыдущих работах АР при РА определяли с помощью различных методик (аппланационная тонометрия и осциллометрия). Одни авторы выявили взаимосвязь увеличения АР с возрастом, средним АД, наличием АГ, гиперлипидемии, висцерального ожирения, в других исследованиях связи АР с ТФР ССЗ не обнаружено [5]. Подобные различия, возможно, обусловлены критериями включения (несо-

поставимость по полу, возрасту и ТФР ССЗ), характеристиками РА (длительность, активность, тяжесть заболевания) и отсутствием единой методики оценки АР.

В общей популяции индекс ригидности SI , отражающий скорость распространения пульсовой волны по крупным артериям, прямо коррелирует с возрастом, АД, показателями липидного спектра крови (ОХС, ХС ЛНП, ТГ), курением, ИМТ [6,7,19]. Зависимость параметров отражённой волны от возраста оценивается противоречиво [20]. По данным Рябикова А.Н. и соавт. величина индекса отражения RI также не менялась в возрастном диапазоне 45–60 лет, но была выявлена связь RI с уровнем САД, ЧСС, ОХС [21]. В нашем исследовании не выявлено взаимосвязи между SI , RI и ТФР ССЗ, а у пациенток с «очень жёсткими артериями» частота АГ и повышенной массы тела была даже меньше, чем у остальных женщин с РА. Это предполагает наличие других механизмов, приводящих к увеличению АР у женщин молодого и среднего возраста с высокой активностью РА.

Воспаление сосудистой стенки приводит к снижению её эластичности независимо от уровня АД. Наличие даже субклинического воспаления (повышение уровня лейкоцитов, СОЭ, СРБ, ИЛ-6, ФНО- α) является независимым предиктором увеличения АР [5]. Возможные механизмы влияния воспаления на эластичность артериальной стенки суммированы в обзоре литературы [22]. В качестве основных повреждающих факторов рассматривают увеличение деградации эластина и образование «жёсткого» коллагена, разрушение базальной мембраны эндотелиальных клеток, увеличение миграции гладкомышечных клеток и пролиферацию интимы под воздействием различных типов матриксных металлопротеиназ и сериновых протеиназ. Повышение активности металлопротеиназ может быть опосредовано увеличением активности ренин-ангиотензиновой системы, окислительным стрессом, эндотелиальной дисфункцией и увеличением активности провоспалительных цитокинов, клеточных молекул адгезии. Ранее было показано, что на развитие АР при РА в первую очередь влияют факторы, связанные с самим заболеванием (длительность и тяжесть РА, высокий уровень маркеров воспаления) [5]. Наши результаты подтверждают, что тяжесть РА оказывает отрицательное влияние на эластические свойства артериальной стенки у женщин с высокой активностью заболевания. Значения SI и RI были достоверно выше у пациенток с III/IV рентгенологической стадией по сравнению с таковыми у больных с I/II стадией. Также нами отмечены более высокие показатели жёсткости артериальной стенки среди больных, не получающих терапию метотрексатом, по сравнению с пациентками, находящимися на базисной терапии данным препаратом. Эти данные могут свидетельствовать либо о более эффективном контроле воспа-

лительного процесса метотрексатом (учитывая меньшую частоту встречаемости III/IV рентгенологической стадии на фоне приёма препарата при отсутствии достоверных различий по индексу активности DAS28 и длительности заболевания), либо о его положительном влиянии на функции сосудов.

Наличие неэффективности ингибиторов ФНО- α в анамнезе у женщин с РА ассоциировалось с большими значениями SI и RI по сравнению со значениями таковых у пациенток, ранее не получавших биологическую терапию. Это может быть связано с более высокими значениями активности РА, концентрации IgM РФ, АЦЦП, частоты АЦЦП-позитивности у пациенток с неэффективностью ингибиторов ФНО- α в анамнезе. Определение IgM РФ и АЦЦП в высоких титрах, с одной стороны, свидетельствует об увеличении риска быстро прогрессирующего деструктивного поражения суставов и системных проявлений при РА и является предиктором отсутствия положительного клинического эффекта при использовании ингибиторов ФНО- α [23]. С другой стороны, показано важное значение IgM РФ и АЦЦП-позитивности в развитии кардиоваскулярной патологии при РА (увеличение сердечно-сосудистой летальности, ИБС, ухудшение сократительной функции левого желудочка) [1,24,25]. По нашим данным пациентки с увеличением SI > 9,6 м/с или RI > 70% характеризуются более высокими значениями РФ IgM и/или АЦЦП, частоты III/IV рентгенологической стадии, что подтверждает вклад тяжести РА в развитие жёсткости крупных и мелких артерий.

Снижение эластичности сосудов свидетельствует о прогрессировании АС и ассоциируется с общей распространённостью атеросклеротического процесса. Van Roppele и соавт. [26] в популяционной выборке лиц пожилого и старческого возраста (60–100 лет) показали корреляцию СРПВ в аорте с толщиной комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий и количеством атеросклеротических бляшек, в том числе среди лиц без предшествующих ССЗ. В нашем исследовании не обнаружено достоверной связи ТИМ сонных артерий и частоты выявления АС сонных артерий с показателями АР. Возможно, у женщин молодого и среднего возраста с высокой активностью РА АС не играет ведущей роли в увеличении жёсткости сосудистой стенки.

Увеличение параметров SI > 9,6 м/с или RI > 70% ассоциировалось с повышением значений ТМЖП, ТЗСЛЖ, ИММЛЖ, что нашло своё отражение в закономерном увеличении частоты ГЛЖ. Процент обнаружения ДДФ ЛЖ также был в 2 раза выше у пациенток со значениями SI > 9,6 м/с или RI > 70%. Эти данные подтверждают, что увеличение жёсткости артериальной стенки приводит к повышению постнагрузки на ЛЖ, развитию ГЛЖ, ухудшению коронарной перфузии и нарушению диа-

столической функции левого желудочка [27]. Наличие высокого кардиоваскулярного риска у больных РА требует активного наблюдения за пациентами с целью раннего выявления поражения сердечно-сосудистой системы и своевременной коррекции этих нарушений. Контурный анализ пульсовой волны является простым и доступным методом оценки артериальной ригидности крупных и мелких артерий. Нами показано, что увеличение тонуса мелких артерий, определяемое фотоплетизмографически по индексу RI, позволяет прогнозировать наличие ГЛЖ у женщин с высокой активностью РА.

Заключение

Определение системной артериальной ригидности при помощи фотоплетизмографии является перспективным методом исследования в кардиологии и ревматологии, позволяющим оценивать структурно-функциональные изменения сосудистого русла. Пациентки молодого и среднего возраста с высокой активностью РА отличаются от женщин без РА значительным увеличением жёсткости артериальной стенки за счёт повышения ригидности крупных и мелких артерий, с учётом поправки на основные ТФР ССЗ. Увеличение АР у больных с высокой активностью РА коррелирует не с ТФР ССЗ, а с показателями тяжести заболевания (рентгенологическая стадия, высокие уровни IgM РФ, АЦЦП, недостаточное использование МТ и неэффективность ингибиторов ФНО- α в анамнезе). Повышение АР, ассоциирующееся с развитием ДДФ ЛЖ и ГЛЖ, на фоне необратимых изменений суставов и более высокой концентрации РФ и АЦЦП может являться одним из возможных механизмов взаимосвязи тяжести РА и увеличения риска ССО. Определение индекса отражения с помощью дигитальной объёмной фотоплетизмографии может использоваться для проведения скрининговых исследований по выявлению ГЛЖ у женщин молодого и среднего возраста с РА и осуществления целенаправленного отбора больных для уточнения поражения сердца с помощью дополнительного эхокардиографического обследования. В то же время остаются актуальными выработка нормативов для характеристик сосудистой жёсткости, полученных с помощью дигитальной объёмной фотоплетизмографии, в широком возрастном диапазоне для обоих полов при различной длительности и степени активности РА, дальнейшие исследования их прогностической значимости, а также поиски путей эффективной коррекции повышенной артериальной жёсткости.

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

Литература

- Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D.W. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis — TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». Ann Rheum Dis 2010;69:325–31. 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.
- Rho Y.H., Chung C.P., Oeser A. et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2009;51:1580–5.
- 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.
- Novikova D.S., Popkova T.V., Mach E.S., Nasonov E.L. Stiff arteries — an integral indicator of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya 2009; (5):38–48. Russian (Новикова Д.С., Попкова Т.В., Мач Э.С., Насонов Е.Л. Ригидность артерий — интегральный показатель сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом. Научно-Практическая Ревматология 2009; (5):38–48).
- Millasseau S.C., Kelly R.P., Ritter J.M., Chowienczyk P.J. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. Clin Sci (Lond) 2002;103(4):371–7.
- Millasseau S.C., Ritter J.M., Takazawa K., Chowienczyk P.J. Contour analysis of the photoplethysmographic pulse measured at the finger. J Hypertens 2006;24:1449–56.
- Dawber T.R., Thomas H.E., McNamara P.M. Characteristics of the dicrotic notch of the arterial pulse wave in coronary heart disease. Angiology 1973;24:244–255.
- 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.
- Olyunin Yu.A. Assessment activity and the effectiveness of therapy of rheumatoid arthritis. International indices of activity assessment, functional status and quality of life of patients with rheumatic diseases. Moscow: Russian Association of Rheumatology; 2007. Russian (Олюнин Ю.А. Оценка активности и эффективности терапии ревматоидного артрита. Международные индексы оценки активности, функционального статуса и качества жизни больных ревматическими заболеваниями. М.: Ассоциация ревматологов России; 2007).
- Nasonov E.L., editor. Rheumatology. Clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. Russian (Насонов Е.Л., редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010).
- 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.
- 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.
- 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).
- 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).
- Gerasimov A.N., Shpitonkov M.I. Comparative analysis of the autocorrelation function and the scope for some epidemiological problems. Trudy Instituta Sistemnogo Analiza RAN 2008;32(1): 290–4. Russian (Герасимов А.Н., Шпитонков М.И. Сравнительный анализ автокорреляционной функции и размаха для некоторых эпидемиологических задач. Труды Института Системного анализа РАН 2008;32(1): 290–4).
- Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: an introduction. American college of rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines. Arthritis Rheum 2002;47:429–33.
- Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications European Heart Journal 2006;27:2588–605.
- Gunaratne A., Patel J.V., Hughes E.A., Lip G.Y. Measurement of stiffness index by digital volume pulse analysis technique: clinical utility in cardiovascular disease risk stratification. Am J Hypertens 2008;21(8):866–72.
- McEniery C.M., Yasmin, Hall I.R., Quasem A. et al. Normal vascular aging: differential effect on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) JACC 2005;46:1753–60.
- Ryabikov A.N., Malyutina S.K., Ivanov S.V. Vascular stiffness and pulse wave reflection: the relationship with the established and discussed the determinants of cardiovascular disease. In: New evaluation of arterial stiffness — early marker of cardiovascular disease. Symp. XIV Russian National Congress "Man and medicine." Moscow. April 19, 2007 Moscow: Russkiy vrach; 2007: 15–30. Russian (Рябиков А.Н., Малютина С.К., Иванов С.В. Жесткость сосудистой стенки и отражение пульсовой волны: связь с установленными и обсуждаемыми детерминантами сердечно-сосудистых заболеваний. В: Новые возможности оценки артериальной ригидности — раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний. Материалы симпозиума. XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Москва. 19 апреля 2007 г. Москва: Русский врач; 2007: 15–30).
- Park S., Lakatta E.G. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. Yonsei Med J 2012;53(2):258–61.
- Potter C., Hyrich K.L., Tracey A. et al. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009;68(1):69–74.
- Gerli R., BartoloniBocci E., Sherer Y. et al. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum Dis 2008;67:724–725.
- Giles J.T., Malayeri A.A., Fernandes V. et al. Left ventricular structure and function in patients with rheumatoid arthritis, as assessed by cardiac magnetic resonance imaging. Arthr Rheum 2010;62(4):940–51.
- Van Popele N.M., Grobbee D.E., Bots M. et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis. Stroke 2001;32:454–60.
- Chen J.Y., Tsai W.C., Lin C.C. et al. Stiffness index derived from digital volume pulse as a marker of target organ damage in untreated hypertension. Blood Press 2005;14(4):233–7.

Поступила: 03.10.2012

Принята в печать: 13.12.2012

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА У МУЖЧИН С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

М.Н. Ковригина*, М.Н. Мамедов

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

Оценка риска развития сахарного диабета у мужчин с различным уровнем сердечно-сосудистого риска

М.Н. Ковригина*, М.Н. Мамедов

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

Цель. Оценить риск развития сахарного диабета 2 типа (СД2) у пациентов с различным риском сердечно-сосудистых (СС) осложнений, а также выявить связь между высоким уровнем риска СД2 и основными факторами СС риска.

Материал и методы. В одномоментное клиническое исследование были включены 378 мужчин с наличием одного и более СС факторов риска (артериальная гипертония 1–3 ст., курение, гиперхолестеринемия) и различным уровнем СС риска по шкале SCORE. Все пациенты были опрошены по стандартной анкете и опроснику FINDRISC, был проведен тест толерантности к глюкозе.

Результаты. Пациенты были распределены на три группы по уровню суммарного СС риска по SCORE: 33,6% имели низкий/умеренный СС риск, 38,9% — высокий и 27,5% — очень высокий СС риск. Большинство мужчин оказались в возрастных группах 50–59 и 60–69 лет. В возрастной группе 40–49 лет большинство пациентов имели высокий СС риск, тогда как у 59% мужчин в возрасте 50–59 лет выявлен умеренный СС риск. У каждого второго мужчины старшего возраста выявляется очень высокий СС риск. По результатам опроса по опроснику FINDRISC у 40,2% выявлен низкий риск развития СД2 в ближайшие 10 лет, у 35,2% — промежуточный риск, у 10,3% — умеренный риск, высокий риск выявлен у 11,1% пациентов, а очень высокий риск определен у 3,2% пациентов.

Заключение. У лиц с очень высоким СС риском по шкале SCORE также имеется высокий и очень высокий риск развития СД2 по опроснику FINDRISC. Среди пациентов с наличием одного и более вышеуказанных СС факторов риска необходимо выявлять ранние маркеры нарушений углеводного обмена и оценивать риск развития СД2. Подобная тактика способствует адекватной оценке риска СД2 и разработке методов его профилактики.

Ключевые слова: ранние нарушения углеводного обмена, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа.

РФК 2012;8(6):766–771

Assessment of diabetes risk in men with different levels of cardiovascular risk

M.N. Kovrigina*, M.N. Mamedov

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

Aim. To assess the risk of diabetes mellitus type 2 (DM2) in patients with various cardiovascular (CV) risk, and to identify the relationship between a high risk of DM2 and the major CV risk factors.

Material and methods. Men (n=378) with one or more CV risk factors (hypertension of stage 1–3, smoking, hypercholesterolemia) and various CV risk (SCORE) were included in the one-stage clinical trial. All patients were interviewed with standard questionnaire and FINDRISC questionnaire, as well as glucose tolerance test was performed.

Results. The patients were split into three groups based on the total CV risk (SCORE): 33.6% had low-to-moderate CV risk, 38.9% — high CV risk and 27.5% — very high CV risk. Most of the men were in the 50–59 and 60–69 years age groups. Most of the patients aged 40–49 years had the high CV risk, while 59% of men aged 50–59 had moderate CV risk. Every second older male had a very high CV risk. According to the FINDRISC questionnaire low risk of DM2 in the next 10 years was detected in 40.2% of patients, intermediate risk — in 35.2%, moderate risk — in 10.3%, high risk — in 11.1%, a very high risk — in 3.2% of patients.

Conclusion. Men with very high CV risk (SCORE) have also high and very high risk of DM2 (according to FINDRISC questionnaire). Detection of early markers of glucose metabolism disturbances as well as DM2 risk assessment should be performed in patients with one or more of the above mentioned CV risk factors. This strategy is able to contribute to proper DM2 risk assessment and development of methods of DM2 prevention.

Key words: early glucose metabolism disturbances, cardiovascular diseases, diabetes mellitus 2 type.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(6):766–771

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

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) удерживают первенство среди социально значимых болезней в XXI веке. На сегодняшний день доля смертности от ССЗ в структуре смертности взрослого населения составляет 40–60% [1].

Среди ССЗ лидирующие позиции занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и мозговой инсульт. В последние годы наблюдается тенденция «омоложения» этих заболеваний [2]. С другой стороны, среди пациентов с ССЗ частота нарушений углеводного обмена, в частности, СД 2 типа неуклонно растет. Согласно дан-

ным крупных клинических исследований имеется неразрывная связь СД и сердечно-сосудистой патологии, что позволяет рассматривать СД как эндокринологический эквивалент ИБС [3]. Если учесть, что у значительной части больных СД 2 типа к моменту установления диагноза длительность заболевания составляет около 10 лет, становится понятным, почему при этом выявляется достаточно высокий процент макрососудистых осложнений [4]. По мнению экспертов ВОЗ, каждые 10–15 лет число больных СД удваивается. Это происходит в основном за счет прироста численности пациентов, страдающих СД 2 типа, на долю которого, по данным С.Р. Kahn [5], приходится около 6–7% общей популяции. Таким образом, первичная профилактика СД является одним из приоритетных направлений снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Главной стратегией первичной профилактики СД 2 типа является выявление ранних маркеров нарушений

Сведения об авторах:

Ковригина Марина Николаевна — м.н.с. лаборатории оценки и коррекции сердечно-сосудистого риска хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) отдела эпидемиологии ХНИЗ ГНИЦ ПМ

Мамедов Мехман Ниязиевич — д.м.н., профессор, руководитель той же лаборатории

углеводного обмена у пациентов с наличием факторов риска ССЗ. Традиционно для выявления ранних нарушений углеводного обмена проводится тест толерантности к глюкозе [6]. Однако в последние годы эксперты для скрининга также предлагают применение вопросников. Так, в объединенных рекомендациях Европейского общества кардиологов и общества по изучению СД предлагается применение вопросника для оценки риска развития СД 2 типа Finnish Diabetes Risk Score [7], подготовленного на основании проспективного исследования оценки риска развития СД 2 типа в финской популяции. Данный вопросник позволяет прогнозировать риск развития СД в ближайшие 10 лет (табл. 1).

Целью настоящего исследования является оценка риска развития СД 2 типа у пациентов с различным риском сердечно-сосудистых осложнений, а также выявление связи между высоким уровнем риска развития СД 2 типа и основными факторами сердечно-сосудистого риска в кардиологической практике.

Материал и методы исследования

В исследование были последовательно включены 378 мужчин в возрасте 40–69 лет с низко-умеренным (<5% по шкале SCORE), высоким (5–10% по шкале SCORE) и очень высоким (>10% по шкале SCORE) сердечно-сосудистым риском без клинических манифестаций ССЗ, обратившихся в поликлинику к врачу по любому поводу.

Критериями включения в исследование было наличие одного и более факторов риска из перечисленных: артериальная гипертензия (АГ) 1–3 степени, курение, гиперхолестеринемия [общий холестерин (ХС) >5 ммоль/л].

Критерии исключения:

1. Сахарный диабет 1 и 2 типа
2. Стенокардия напряжения и покоя
3. Инфаркт миокарда в анамнезе
4. Пороки сердца и сосудов
5. Миокардиты, миокардиодистрофии
6. Сердечная недостаточность
7. Инсульты любого генеза в анамнезе
8. Периферический атеросклероз
9. Почечная и печеночная недостаточность
10. Заболевания крови
11. Легочная недостаточность
12. Онкологические заболевания
13. Коллагенозы
14. Эндогенные психические заболевания

Опрос пациентов, включенных в исследование, проводился с помощью русифицированной версии стандартного опросника ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) по вопросам: паспортные данные, социальный статус, семейный анамнез, статус курения,

употребление алкоголя, оценка питания, сопутствующие заболевания, принимаемые лекарственные препараты.

Также среди всех участников проводился опрос с помощью вопросника FINDRISC (табл. 1). Для определе-

Таблица 1. Шкала FINDRISK (FINnish Diabetes Risk Score) для оценки риска заболевания СД 2 типа в течение 10 лет у взрослых [7]

Возраст		
0 баллов	<45 лет	
2 балла	45–54 лет	
3 балла	55–64 года	
4 балла	>65 лет	
Индекс массы тела		
0 баллов	<25 кг/м²	
1 балл	25–30 кг/м²	
3 балла	>30 кг/м²	
Как часто Вы едите овощи, фрукты или ягоды?		
0 баллов	Каждый день	
1 балл	Не каждый день	
Объем талии	Мужчины	Женщины
0 баллов	<94 см	<80 см
3 балла	94–102 см	80–88 см
4 балла	>102 см	>88 см
Занимаетесь ли Вы физическими упражнениями регулярно?		
Делаете ли Вы физические упражнения по 30 мин каждый день или 3 ч в течение недели?		
0 баллов	Да	
2 балла	Нет	
Принимали ли Вы когда-либо регулярно лекарства для снижения артериального давления		
0 баллов	Нет	
2 балла	Да	
Определяли ли у Вас когда-либо уровень сахара в крови выше нормы(на проф.осмотрах, во время болезни или беременности)		
0 баллов	Нет	
5 балла	Да	
Был ли у Ваших родственников сахарный диабет 1 или 2 типа?		
0 баллов	Нет	
3 балла	Да: дедушка/бабушка, тетя/дядя, двоюродные братья/сестры	
5 баллов	Да: родители, брат/сестра или собственный ребенок	
Оценка суммарного риска развития СД 2 типа в ближайшие 10 лет		
Общее количество баллов	Уровень риска СД	Вероятность развития СД
<7	Низкий	1 из 100 или 1%
7–11	Промежуточный	1 из 25 или 4%
12–14	Умеренный	1 из 6 или 17%
15–20	Высокий	1 из 3 или 33%
>20	Очень высокий	1 из 2 или 50%

ния риска развития СД 2 типа учитываются следующие параметры: возраст, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), прием фруктов и овощей, физическая активность, наличие АГ, статус гликемии, наличие СД у родственников. Предлагается несколько вариантов ответа и рассчитывается суммарный балл, определяющий риск развития СД 2 типа [7]. В нашей стране этот доступный метод прогнозирования риска развития СД 2 типа не применяется. Очевидно, это связано с отсутствием клинических данных о целесообразности применения вопросника в практической медицине, в частности, среди лиц с наличием факторов риска развития ССЗ и СД.

Для увеличения объема групп и анализа суммарных баллов, полученных по шкале SCORE и вопроснику FINDRISC, пациенты были разделены на группы по вопроснику FINDRISC: низкий риск развития СД 2 типа (сумма баллов <7), промежуточный/умеренный риск (сумма баллов 7–14), высокий/очень высокий риск (сумма баллов >14); по шкале SCORE: низкий/умеренный риск (0–4%), высокий (5–9%), очень высокий (>10%).

Антропометрические параметры

У всех пациентов оценивали:

- рост с точностью до 0,5 см; массу тела с точностью до 0,1 кг; индекс Кетле (как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах); окружность талии с точностью до 0,5 см.

- АД механическим тонометром на правой руке с точностью до 2 мм рт. ст., двукратно с 5-минутным интервалом, в положении сидя в покое. Систолическое АД (САД) фиксировалось при появлении I тона Короткова (I фаза), диастолическое АД (ДАД) — при исчезновении тонов Короткова (V фаза). Для анализа использовалась средняя величина из двух измерений.

- Электрокардиограмму (ЭКГ) в 12-ти стандартных отведениях, в положении лежа, на аппарате SCHILLER CARDIOVIT AT-1 (Швейцария). Для диагностики гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) использовался ЭКГ-критерий Соколова-Лайона. ГЛЖ по данному критерию определяется в случае, если $SV1 + RV5(V6) > 3,5$ мВ, и/или $RaVL > 1,1$ мВ, и/или $RI > 1,5$ мВ, и/или $RII > 2,0$ мВ, и/или $RIII > 2,0$ мВ.

Лабораторные исследования

Взятие крови из локтевой вены производилось утром натощак после 12-часового голодания. Определялись: уровень общего ХС, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой (ХС ЛПВП) и низкой (ХС ЛПНП) плотности, а также глюкозы в плазме венозной крови натощак и через 2 часа после приема 75 г глюкозы.

Статистический анализ

Полученные данные были обработаны с помощью статистического пакета SPSS 17.0. В рамках данного исследования использовались: χ^2 , t-тест Стьюдента и критерий Фишера (F-тест), t-критерии Даннетта. При построении логистической регрессии были учтены немодифицируемые факторы риска шкалы SCORE и вопросника FINDRISC.

Результаты

Согласно протоколу исследования пациенты были распределены на три группы по уровню суммарного сердечно-сосудистого риска по SCORE: из них 33,6% имели низкий/умеренный риск, 38,9% — высокий и 27,5% — очень высокий риск. Наряду с этим пациенты были распределены на три возрастные группы: первая группа — 40–49 лет, вторая группа — 50–59 лет, третья группа — 60–69 лет.

Как и следовало ожидать, среди исследуемых нами лиц с очень высоким сердечно-сосудистым риском преобладали мужчины в возрасте 60–69 лет (48,6%), мужчин в возрасте 50–59 лет оказалось 9,6%, а лиц, моложе 50 лет, в этой категории риска не оказалось. В группе высокого сердечно-сосудистого риска приблизительно в равных долях были мужчины в возрасте 50–59 (33,5%) и 60–69 (36,8%) лет.

Мы провели анализ вероятности развития СД 2 типа в различных возрастных группах среди лиц с различным риском ССЗ. В целом были выявлены положительные ассоциации риска развития СД 2 типа с возрастом ($r=0,369$; $p=0,001$). Так, в возрастной группе 40–49 лет очень высокий риск развития СД 2 типа наблюдался у 9,3% пациентов, в возрасте 50–59 лет — у 40,7%, тогда как в возрастной группе 60–69 лет очень высокий риск развития СД 2 типа выявлен у каждого второго пациента. В старшей возрастной группе число пациентов с низким и умеренно-повышенным риском развития СД 2 типа статистически значимо меньше по сравнению с более молодыми пациентами ($p=0,001$) (рис. 1).

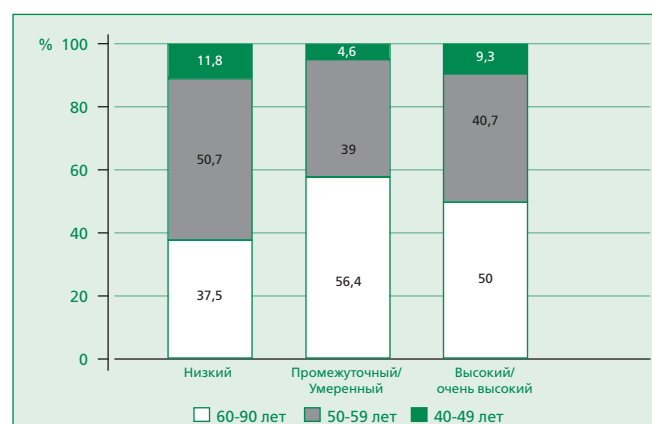


Рисунок. 1 Таблица сопряженности возрастной группы и риска развития СД 2 типа по вопроснику FINDRISC

Таблица 2. Выявление различных степеней риска развития СД 2 типа по вопроснику FINDRISC среди пациентов с низко-умеренным, высоким и очень высоким риском по шкале SCORE

Сердечно-сосудистый риск по SCORE	Риск развития СД 2 типа по FINDRISC			Всего
	Низкий	Промежуточный/умеренный	Высокий/ очень высокий	
Низкий/умеренный	79 (62,2)	42 (33,1)	6 (4,7)	127 (33,6)
Высокий	53 (36,1)	74 (50,3)	20 (13,6)	147 (38,9)
Очень высокий	20 (19,2)*	56 (53,8)	28 (26,9)	104 (27,5)
Всего	152 (40,2)	172 (45,5)	54 (14,3)	378 (100)

* $p < 0,05$ — по сравнению с группой высокого/ очень высокого риска СД 2 типа по вопроснику Findrisc

Анализ полученных результатов свидетельствуют, что среди обследованных мужчин с различным уровнем сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE в целом у 14,3% пациентов выявлен высокий и очень высокий риск развития СД 2 типа в ближайшие 10 лет по вопроснику FINDRISK (табл. 2). Наибольшее число пациентов с низким риском развития СД 2 типа встречается среди лиц с низким/умеренным сердечно-сосудистым риском (62,2%), тогда как в группах с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском вероятность развития СД 2 типа в ближайшее 10 лет определяется у 36,1% и 19,2%, соответственно.

У каждого второго пациента с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском обнаружен умеренный риск развития СД 2 типа. Аналогичный показатель среди лиц с низко-умеренным сердечно-сосудистым риском выявляется у каждого третьего пациента.

Большее число пациентов с высоким и очень высоким риском развития СД 2 типа выявлено среди мужчин с очень высоким сердечно-сосудистым риском

(26,9%), что в 2–3 раза больше по сравнению с группами пациентов высокого и низкого/умеренного сердечно-сосудистого риска: 13,6% и 4,7%, соответственно.

Мы также определяли связь отдельных сердечно-сосудистых факторов риска с высоким и очень высоким риском развития СД 2 типа (табл. 3). Высокая частота курильщиков оказалась в группе мужчин очень высокого сердечно-сосудистого риска с высоким риском развития СД (22,2% против 1,6% и 9,8% в первой и второй группах, соответственно). Во всех трех группах среди лиц с высоким риском развития СД 2 типа АГ встречается с одинаковой частотой: 83,3%, 95% и 85,7%, соответственно. Как и предполагалось, высокие уровни общего ХС и ХС ЛПНП встречались в 2–3 раза чаще среди лиц высокого риска развития СД 2 типа в группе очень высокого сердечно-сосудистого риска. Аналогичная тенденция отмечается и по частоте низкого уровня ХС ЛПВП. Во всех трех группах определяется тесная связь между нарушением толерантности к глюко-

Таблица 3. Высокий и очень высокий риск развития СД 2 типа среди пациентов с наличием факторов риска в трех группах по SCORE

Факторы риска	Низкий/умеренный сердечно-сосудистый риск/ FINDRISC высокий и очень высокий риск		Высокий сердечно-сосудистый риск/ FINDRISC высокий и очень высокий риск		Очень высокий сердечно-сосудистый риск/ FINDRISC высокий и очень высокий риск	
	SCORE	FINDRISC	SCORE	FINDRISC	SCORE	FINDRISC
Курение, %	4,7	1,6	13,6	9,8	26,9	22,2**
АД > 140/90 мм рт.ст., %	16,5	83,3	65,3	95,0	57,7	85,7**
Общий ХС > 5,0 ммоль/л, %	4,8	5,6	14,4	11,5	26,9	20,8**
ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л, %	4,8	2,1	14,4	10,3	26,9	26,3**
ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л, %	4,8	6,6	14,4	10,6	26,9	22,7**
НТГ 7,8–11,1 ммоль/л, %	4,8	10	14,5	75,0	26,9	100*
ВГН > 5,6 ммоль/л, %	4,7	23,8	14,2	28,0	26,9	63,6**
ИМТ > 25 кг/м ² , %	4,7	11,3	13,6	24,1	26,9	37,5**
Объем талии ≥ 94 см, %	4,7	21,4	13,6	30,6	26,9	50,0**
Малоподвижный образ жизни, %	4,7	1,4	13,6	11,9	26,9	30,8**
ГЛЖ по ЭКГ, %	91,3	100	81,0	75,0	80,8	66,7**
Наследственность по СД, %	2,4	16,7	7,5	15,0	3,8	33,3*

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — по сравнению с группой низкого/умеренного риска по шкале SCORE. ВГН — высокая гликемия натощак; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе по уровню 2-часовой постприанальной гликемии; ИМТ — индекс массы тела; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка

Таблица 4. Нарушение углеводного обмена среди лиц с различным уровнем сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE

Сердечно-сосудистый риск по SCORE	ВГН	НТГ	ВГН+НТГ
Низкий/умеренный, n (%)	18 (24,7)	5 (31,3)	3 (9,6)
Высокий, n (%)	31 (42,5)	11 (68,8)	14 (10,3)
Очень высокий, n (%)	24 (32,9)	0 (0)	20 (19,2)

ВГН — высокая гликемия натощак, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе по уровню 2-часовой постприанальной гликемии

зе (НТГ) и очень высоким риском развития СД 2 типа, тогда как высокая гликемия натощак (ВГН) по сравнению с первыми двумя группами в 2–3 раза чаще встречается среди лиц с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

В группах низкого/умеренного и высокого сердечно-сосудистого риска среди лиц с очень высоким риском развития СД 2 типа частота ожирения, в т.ч. абдоминального, в 1,5–2 раза ниже, чем у пациентов с очень высокими рисками сердечно-сосудистых осложнений и развития СД 2 типа. Частота малоподвижного образа жизни имеет аналогичную тенденцию.

Одной из задач исследования является выявление ранних нарушений углеводного обмена с помощью теста толерантности к глюкозе среди лиц с различным уровнем сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE.

Ранние нарушения углеводного обмена (преддиабет) выявлены у 20 (20,5%) пациентов с низким/умеренным сердечно-сосудистым риском, а в группах высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска — у 67 (45,6%) и 44 (42,3%) пациентов, соответственно.

По результатам проведенного теста, НТГ выявлено в большей степени у лиц высокого сердечно-сосудистого риска (68,8%), в отличие от мужчин с низким/умеренным сердечно-сосудистым риском (31,3%).

Более детальный анализ показал, что в группе низкого/умеренного сердечно-сосудистого риска в 24,7% выявляется ВГН, и в 9,6% — сочетание ВГН+НТГ (табл. 4). В группе высокого сердечно-сосудистого риска в 42,5% выявляется ВГН, и в 68,8% — НТГ, а сочетанное нарушение углеводного обмена выявлено у 10,3% мужчин. У лиц с очень высоким сердечно-сосудистым риском в 19,2% обнаружено сочетанное нарушение углеводного обмена, а ВГН — в 32,9%.

Обсуждение

Основной задачей настоящего исследования является выявление высокого риска развития СД 2 типа среди лиц с различным уровнем сердечно-сосудистого риска. Такой подход обусловлен несколькими аргументами. В ряде эпидемиологических исследований было показано, что риск смерти от ССЗ в 2–3 раза выше у лиц с СД, чем без него [8]. Так, в исследовании EURODIAB IDDM Complication Study среди 3250 больных СД из 16

стран Европы частота ССЗ увеличивалась с 6% в возрастной группе 15–29 лет до 25% в возрастной группе 45–59 лет, при этом она зависела от длительности СД [9]. Через 20 лет после начала СД ССЗ выявлены у 29% больных [10]. С другой стороны, частота СД и ранних нарушений углеводного обмена увеличивается среди лиц с ИБС. Согласно данным исследования Euro Heart Survey, среди лиц с острым коронарным синдромом в 65% случаев выявляется СД и преддиабет. Следовательно, выявление высокого риска СД среди лиц с различным уровнем сердечно-сосудистого риска имеет большое значение в первичной профилактике ССЗ [11].

Для прогнозирования СД 2 типа нами использован вопросник FINDRISC. Известно, что этот метод относится к категории рутинного скринингового метода для оценки риска развития СД 2 типа в ближайшее 10 лет. Вопросник составлен на основании проспективного исследования с твердыми конечными точками [12]. Безусловно, он имеет прикладное значение в первую очередь в кардиологической практике, поскольку пациенты с ранними маркерами нарушений углеводного обмена встречаются в основном среди пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. К этой группе в первую очередь относятся лица с АГ, избыточной массой тела и ожирением, дислипидемией и метаболическим синдромом.

Таким образом, нами была изучена возможность применения вопросника FINDRISC в кардиологической практике. С другой стороны, мы провели анализ по сочетанию сердечно-сосудистого риска с риском развития СД 2 типа. Выявление закономерностей позволяет определить тактику первичной профилактики одновременно СД 2 типа и ССЗ.

В настоящем исследовании среди мужчин с различным уровнем сердечно-сосудистого риска в 15% случаев выявляется высокий и очень высокий риск развития СД 2 типа, тогда как у большинства пациентов выявляется низкий и промежуточный риск. Основная часть пациентов с очень высоким риском развития СД 2 типа одновременно имеют и очень высокий сердечно-сосудистый риск. Логичнее было бы рассуждать, что пациентам с очень высоким сердечно-сосудистым риском необходимо проводить и первичную профилактику СД, поскольку конверсия ранних нарушений углеводного

обмена в СД 2 типа увеличивает сердечно-сосудистый риск с летальным исходом в 2–3 раза. Также первичную профилактику СД необходимо проводить среди лиц с высоким сердечно-сосудистым риском, так как, по нашим данным, у каждого шестого пациента выявлен высокий риск развития СД.

Для изучения связи высокого риска развития СД 2 типа по вопроснику FINDRISC и отдельных факторов риска нами был проведен анализ частоты высокого и очень высокого риска развития СД 2 типа среди лиц с факторами риска. Оказалось, что курение, гиперхолестеринемия и низкий уровень ХС ЛПВП связаны с очень высоким риском развития СД 2 типа, тогда как АГ ассоциирована как с очень высоким, так и с высоким риском развития СД 2 типа.

Необходимо подчеркнуть, что в настоящем исследовании вне зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска у большинства пациентов с очень высоким риском развития СД 2 типа выявляется высокая частота НТГ. В целом, НТГ рассматривается как один из факторов риска ССЗ. Согласно результатам исследования DECODE (с участием более 22000 пациентов из 10 европейских стран), у пациентов с СД, диагностированным на основании теста толерантности к глюкозе, смертность от всех причин, включая ССЗ, была выше, чем у людей без постпрандиальной гипергликемии [13]. Значительное увеличение смертности наблюдали также у пациентов с НТГ, в то время как у пациентов с нарушенной и нормальной гликемией натощак смертность не отличалась. Многофакторный анализ показал, что высокая гликемия через 2 ч после нагрузки глюкозой позволяет предсказать смертность от всех причин, ССЗ (с поправкой на другие основные сердечно-сосудистые

факторы риска), тогда как гипергликемия натощак сама по себе не имела предсказательного значения. Высокая постпрандиальная гликемия была фактором риска смерти независимо от гликемии натощак, в то время как повышенная смертность у пациентов с гипергликемией натощак была в значительной степени связана с одновременным увеличением гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой. В нашем исследовании ВГН среди лиц с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и риском развития СД 2 типа встречается в 2–3 раза чаще, чем у пациентов с низким/умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском.

Заключение

Оценка риска развития СД и выделение группы высокого риска является важным этапом первичной профилактики. Согласно данным настоящего исследования, у лиц с очень высоким риском по шкале SCORE также имеется высокий и очень высокий риск развития СД 2 типа по вопроснику FINDRISC. Такие факторы риска как курение, АГ, дислипидемия и ожирение имеют тесную связь с высоким и очень высоким риском развития СД 2 типа. Следовательно, у пациентов с наличием одного и более вышеуказанных факторов риска необходимо выявлять ранние маркеры нарушений углеводного обмена и оценивать риск развития СД 2 типа. Подобная тактика способствует адекватной оценке риска развития СД 2 типа и разработке методов ее профилактики.

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

Литература

- Cardiovascular diseases. Fact sheet number 317. September 2012. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>. Accessed on 10/06/2012.
- National guidelines for cardiovascular prevention. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2011; 10 (6) suppl 2: 1–64 Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2011; 10 (6) Приложение 2: 1–64
- Bonora E, Targher G, Formentini G et al. The Metabolic Syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in Type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. Diabet Med 2004;21(1):52–8.
- Mamedov M.N., Poddubskaya E.A. Early diagnosis and treatment of disorders of glucose metabolism in the therapeutic practice (guidelines). Moscow: GNITs PM; 2011. Russian (Мамедов М.Н., Поддубская Е.А. Диагностика и лечение ранних нарушений углеводного обмена в общетерапевтической практике (методические рекомендации). М.: ГНИЦ ПМ; 2011).
- Kahn C.R. Diabetes. Causes of insulin resistance. Nature 1995;373(6513):384–5.
- National guidelines for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2007; 6(6) suppl 2: 1–26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2007; 6(6) приложение 2: 1–26).
- Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J Suppl 2007; 9 (suppl C): C3–C74.
- Bozorgmanesh M, Hadaegh F, Sheikholeslami F et al. Shadow of diabetes over cardiovascular disease: comparative quantification of population-attributable all-cause and cardiovascular mortality. Cardiovasc Diabetol 2012;11:69.
- Toeller M, Buyken AE, Heitkamp G Fiber intake, serum cholesterol levels, and cardiovascular disease in European individuals with type 1 diabetes. EURODIAB IDDM Complications Study Group. Diabetes Care 1999;22 Suppl 2:B21–8.
- The DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. Diabetologia 2003; 46: 608–17.
- Daly CA, Clemens F, Sendon JL, et al.; Euro Heart Survey Investigators. The initial management of stable angina in Europe, from the Euro Heart Survey: a description of pharmacological management and revascularization strategies initiated within the first month of presentation to a cardiologist in the Euro Heart Survey of Stable Angina. Eur Heart J 2005;26(10):1011–22.
- Schwarz P.E., Li J., Reimann M., et al. The Finnish Diabetes Risk Score Is Associated with Insulin Resistance and Progression towards Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(3):920–926.
- The DECODE (The Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison off WHO and ADA diagnostic criteria. Lancet 1999; 354: 617–621.

Поступила: 10.09.2012
Принята в печать: 19.11.2012

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПЯТИЛЕТНИМ АНАМНЕЗОМ ИНФАРКТА МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ

А.И. Чесникова, В.А. Сафроненко*, А.В. Хрипун

Ростовский государственный медицинский университет. 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Оценка степени прогрессирования атеросклероза коронарных артерий у пациентов с пятилетним анамнезом инфаркта миокарда в зависимости от приверженности терапии статинами

А.И. Чесникова, В.А. Сафроненко*, А.В. Хрипун

Ростовский государственный медицинский университет. 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Цель. Изучить степень прогрессирования атеросклероза коронарных артерий у пациентов с 5-летним анамнезом инфаркта миокарда (ИМ) в зависимости от приверженности терапии статинами.

Материал и методы. В исследовании принял участие 31 пациент с 5-летним анамнезом перенесенного ИМ. В зависимости от приверженности терапии статинами пациенты были разделены на две группы: 1 группа — пациенты, приверженные терапии статинами в течение 5 лет, 2 группа — пациенты, неприверженные терапии статинами. Провели анализ результатов коронароангиографии и показателей липидного профиля в 2005–2006 гг. в период стационарного лечения по поводу ИМ и повторно через 5 лет.

Результаты. Несмотря на высокую частоту выполнения чрескожного коронарного вмешательства (77,4%) и приема липидкорректирующей терапии, через 5 лет наблюдения отмечали увеличение доли больных с двух- и трехсосудистым поражением. В 11,8% (1 группа) и 21,4% (2 группа) случаев выявлено развитие гемодинамически значимых рестенозов. Целевого уровня общего холестерина крови достигли всего лишь 42,9% и 11,8% пациентов в 1 и 2 группе, соответственно. Целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности не был достигнут ни в одном случае.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о прогрессировании коронарного атеросклероза у пациентов с 5-летним анамнезом ИМ, независимо от приверженности терапии статинами.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, коронароангиография, приверженность терапии статинами, прогрессирование атеросклероза.

РФК 2012;8(6):772–776

Assessment of coronary atherosclerosis progression in patients with five year history of myocardial infarction depending on the statin therapy compliance

A.I. Chesnikova, V.A. Safronenko*, A.V. Hripun

Rostov State Medical University. Nakhichevanskii per. 29, Rostov-on-Don, 344022 Russia

Aim. To study the coronary atherosclerosis progression in patients with 5-year history of myocardial infarction (MI) depending on the statin therapy compliance.

Material and methods. Patients (n=31) with a five year history of MI were involved into the study. Patients were divided into two groups depending on the statin therapy compliance during 5 years after MI: group 1 — patients with high compliance, group 2 — patients with low compliance. Assessment of the coronary angiography and lipid profile was performed first time in 2005–2006 during hospital treatment for MI and after 5 years again.

Results. Increase in the proportion of patients with two and three coronary vessel disease was found after 5 years of observation, despite the high rate of percutaneous coronary intervention (77.4%) and hypolipidemic therapy. Hemodynamically significant stenosis was found in 11.8% (group 1) and 21.4% (group 2) of patients. Target total cholesterol level was reached only in 42.9% and 11.8% of patients in group 1 and 2, respectively. The target level of low density cholesterol was achieved in no one patient.

Conclusion. The findings suggest that in patients with 5-year history of MI coronary atherosclerosis progresses regardless of the statin therapy compliance.

Key words: myocardial infarction, coronary angiography, statin therapy compliance, atherosclerosis progression.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(6):772–776

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

Несмотря на непрерывное совершенствование методов диагностики и лечения кардиологических больных, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира в XXI веке, ежегодно унося 17 млн жизней [1,2]. Особенно неблагоприятная ситуация складывается в России: сердечно-сосудистая смертность у нас в стране продолжает оставаться одной из самых высоких в Европе [3,4]. Продолжает расти и заболеваемость инфарктом миокарда (ИМ), наличие которого в анамнезе делает пациентов одними из наиболее проблемных среди всех больных ИБС. У выживших сохраняется высокий риск повторной сосудистой ката-

строфы: 18% мужчин и 35% женщин в течение последующих 6 лет переносят второй ИМ [5,6].

Большое внимание уделяется профилактике прогрессирования атеросклероза у больных, перенесших инфаркт миокарда. Результаты многих исследований свидетельствуют о наличии прямой зависимости между дислипидемией и риском развития повторных острых коронарных событий [7–10].

В связи с этим целью работы являлся анализ степени прогрессирования коронарного атеросклероза, проходимости имплантированных стентов у пациентов с 5-летним анамнезом ИМ в зависимости от приверженности терапии статинами.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 31 пациент с 5-летним анамнезом перенесенного ИМ. Протокол исследования был утвержден локальным Этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета. От каждого участника исследования

Сведения об авторах:

Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1, РостГМУ

Сафроненко Виктория Александровна — ассистент той же кафедры

Хрипун Алексей Валерьевич — к.м.н., ассистент той же кафедры

было получено письменное информированное согласие. В зависимости от приверженности терапии статинами пациенты были разделены на две группы. Пациенты, приверженные терапии статинам в течение 5 лет, т.е. непрерывно принимавшие статины в течение 5 лет (по данным опроса), составили группу 1 (n=14; 45,2%). Пациенты, неприверженные терапии статинами, составили группу 2 (n=17; 54,8%).

В 2005–2006 гг. и через 5 лет после перенесенного ИМ (2010–2011 гг.) в условия Областного сосудистого центра ГБУ РО «РОКБ» всем пациентам, помимо клинического обследования и определения показателей липидного профиля, была выполнена коронароангиография (КАГ) с целью оценки прогрессирования коронарного атеросклероза. Оценивалась степень стенозирования коронарных артерий в динамике, развитие рестенозов после ЧКВ.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием статистического пакета Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). Описание изучаемых параметров производили путем расчета средних выборочных значений и стандартного отклонения $M \pm SD$. При сравнении долей (%) применяли критерий χ^2 Пирсона. Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрических критериев Вилкоксона и Манна-Уитни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов сравниваемых групп представлена в табл. 1. Следует подчеркнуть, что к 2010–2011 гг. стенокардия напряжения в 1 группе составила 21,4%, а во 2 группе – 29,4%. При этом в 1 группе 71,4% пациентов постоянно принимали ингибиторы АПФ (иАПФ)/антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРАII) и 85,7% пациентов – β -адреноблокаторы (β -АБ). Во 2 группе о постоянном приеме иАПФ (АРАII) сообщили 35,3% пациентов, β -АБ – 52,9% пациентов.

Согласно результатам повторной КАГ к 2010–2011 гг. как в 1, так и во 2 группе пациентов процент встречаемости однососудистого поражения уменьшился (на 21,4% и 17,6%, соответственно), при этом различие между группами было статистически незначимым (табл. 2). Всем пациентам с изолированным однососудистым поражением коронарных артерий (КА) в 2005–2006 гг. при наличии гемодинамически значимого стеноза были имплантированы голометаллические стенты. При повторном проведении КАГ через 5 лет в 37,5% случаев выявили прогрессирование атеросклероза: в 12,5% случаев развитие двухсосудистого поражения и в 25% случаев – трехсосудистого поражения коронарного русла. Следует подчеркнуть, что все эти пациенты не имели постоянной терапии статинами.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов сравниваемых групп в 2005–2006 гг.

Параметр	Группа 1(n=14)	Группа 2(n=17)	p
Возраст, лет	52,41±1,72	53,06±2,01	0,608
Мужчины, %	92,8	88,2	0,729
Женщины, %	7,2	11,8	0,738
ИМТ, кг/м ²	28,8±0,36	29,1±0,41	0,629
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	35,7	35,3	0,739
Курение на момент обследования, %	50	47,1	0,766
СД, %	7,1	5,9	0,203
АГ, %	92,9	64,7	0,162
Гиперхолестеринемия, %	100	64,7	0,382
Наследственность, %	85,7	76,5	0,740
Стабильная стенокардия в анамнезе, %	35,7	52,9	0,224
Первичный ИМ, %	57,1	58,8	0,575
Рецидивирующий ИМ, %	7,1	0	–
Повторный ИМ, %	35,7	41,2	0,520
ИМПСТ, %	7,1	23,5	0,161
ИМБПСТ, %	7,1	5,9	0,203
Срок ЧКВ, сутки	16,79±1,93	17,45±2,01	0,727
ЧКВ .ЛКА, %	7,1	5,9	0,203
ЧКВ .ПМЖВ, %	35,7	35,3	0,739
ЧКВ .ОВ, %	7,1	11,8	0,738
ЧКВ .КВ, %	0	5,9	–
ЧКВ ПКА, %	35,7	41,2	0,520
ЧКВ .ЗБВ, %	21,4	5,9	0,301

p – достоверность различий. ИМТ – индекс массы тела; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; ИМПСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ИМБПСТ – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ДВ – диагональная ветвь передней нисходящей артерии; ЗБВ – задняя базальная ветвь правой коронарной артерии; КВ – краевая ветвь огибающей артерии; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ПМЖВ – правая межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии

Необходимо отметить, что в 1 группе пациентов к концу 5-летнего наблюдения процент больных с двухсосудистым поражением коронарных артерий не изменился, несмотря на прием статинов. Во 2 группе количество пациентов с двухсосудистым поражением уменьшилось на 5,9% (возможно, за счет увеличения количества пораженных артерий). Анализ динамики трехсосудистого поражения коронарных артерий с 2005–2006 гг. по 2010–2011 гг. выявил увеличение процента встречаемости как в 1, так и во 2 группах в 2 и 4 раза, соответственно.

Сравнительный анализ выраженности стенозирования коронарных артерий в динамике выявил статистически значимое уменьшение степени стенозирования лишь передней межжелудочковой ветви

Таблица 2. Частота встречаемости поражения коронарного русла у пациентов сравниваемых групп

Поражение коронарного русла	Группа 1 (n=14)		Группа 2 (n=17)		p
	2005–2006 гг.	2010–2011 гг.	2005–2006 гг.	2010–2011 гг.	
Однососудистое поражение, %	35,7	14,3	29,4	11,8	0,790
Однососудистое поражение (стеноз 51–75%), %	0	14,3	5,9	5,9	–
Однососудистое поражение (стеноз >76–94%), %	0	0	5,9	0	–
Однососудистое поражение (стеноз ≥95%)	35,7	0	17,6	5,9	0,112
Двухсосудистое поражение, %	21,4	21,4	41,2	35,3	–
Двухсосудистое поражение (стеноз хотя бы одной ветви ≥95%)	21,4	21,4	41,2	17,6	–
Трёхсосудистое поражение, %	7,1	14,3	5,9	23,5	0,385

p – по сравнению с противоположной группой

Таблица 3. Динамика степени стенозирования коронарных артерий (в % от просвета) у сравниваемых групп

Артерия	Группа 1 (n=14)			Группа 2 (n=17)		
	2005–2006 гг. (исходно)	2010–2011 гг.	Δ%	2005–2006 гг. (исходно)	2010–2011 гг.	Δ%
ЛКА	30,4±17,4	26,1±4,0	4,3±17,5	30,9±18,8	25,0±0,0	5,9±18,8
ПМЖВ	81,1±24,4	57,5±28,8*	23,5±31,5	78,8±21,9	59,8±28,9*	18,9±34,0
ОА	44,2±25,9	41,1±26,8	3,1±29,6	50,9±27,1	53,1±27,3	2,3±33,7
ДВ	37,0±26,1	44,8±27,7	7,8±19,7	39,6±27,6	45,9±29,5	6,3±19,3
КВ	36,1±22,5	44,3±28,3	8,2±24,1	37,1±24,1	32,1±14,2	5,0±27,3
ПКА	65,3±30,9	53,9±30,2	11,4±37,2	62,9±30,9	45,4±22,1	17,4±30,2
ЗБВ	40,9±27,2	35,2±23,9	5,8±36,4	33,2±19,5	25,0±20,8	2,9±28,0

* p<0,05 по сравнению с исходным значением. Межгрупповые различия по всем показателям незначимы. ДВ – диагональная ветвь передней нисходящей артерии; ЗБВ – задняя базальная ветвь правой коронарной артерии; КВ – краевая ветвь огибающей артерии; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ПМЖВ – правая межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии

Таблица 4. Динамика показателей липидного профиля у пациентов с пятилетним анамнезом инфаркта миокарда в зависимости от приверженности терапии статинами

Параметр	Группа 1 (n=14)		Группа 2 (n=17)	
	2005–2006 гг.	2010–2011 гг.	2005–2006 гг.	2010–2011 гг.
Общий ХС, ммоль/л	5,99±1,25	4,35±0,83**	5,77±1,45	5,65±2,14
ХСЛПНП, ммоль/л	4,98±1,23	3,19±0,87**	4,63±1,41	4,64±1,88††
ХСЛВП, ммоль/л	1,02±0,19	1,14±0,36	1,03±0,37	1,25±0,33
ТГ, ммоль/л	2,29±0,61	2,23±2,23	2,28±0,86	2,02±2,34
ИА	5,05±1,85	3,21±1,54	5,19±2,41	4,17±2,07

**p<0,01 по сравнению с исходным значением в той же группе; ††p<0,01 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе

(ПМЖВ) левой коронарной артерии (ЛКА) как в 1 (p<0,026), так и во 2 группе пациентов (p<0,038) (табл. 3). Несмотря на выявляемую положительную динамику, процент стенозирования ПМЖВ через 5 лет наблюдения составляет более 50% у больных обеих групп, что, по-видимому, обусловлено прогрессированием атеросклероза как у пациентов получающих статины, так и неприверженных гиполипидемической терапии после выполненных ЧКВ (100% случаев в ПМЖВ). При оценке динамики степени стенозирования других сосудов коронарного русла значимых изменений у пациентов с разной приверженностью терапии статинами не наблюдалось, в обеих группах

больных отмечались случаи и уменьшения и увеличения стеноза сосудистого русла.

Необходимо отметить, что в 2005–2006 гг. в 1 группе чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) подверглись 78,6% пациентов, во 2 группе – 76,5%. Выявлено, что отрицательная динамика состояния стенозов за 5-летний период наблюдалась примерно одинаково часто: в 64,3% и 64,7% случаев в группах 1 и 2, соответственно. Результаты исследования показали, что частота рестеноза выявлялась у 16,1% пациентов (из них 60% рестеноза ПМЖВ; в 40% случаев – у пациентов 1 группы и в 20% случаев – у пациентов 2 группы), из них повторное стентирование было проведено в 21,4%

и 5,8% случаев, соответственно. У пациентов с рестенозом коронарных артерий и без такового значимой разницы между основными показателями липидного профиля не отмечено. Кроме того, в 1 и во 2 группах постоянная антиагрегантная терапия в течение первого года имела место в 100% и 94,1% случаев, соответственно, при этом двойная антиагрегантная терапия была у 78,6% и 70,6% пациентов, соответственно. В 14,3% и 11,8% случаев пациенты 1 и 2 групп, соответственно, получали только клопидогрел, в 7,1% и 11,8% — только ацетилсалициловую кислоту, а 5,8% пациентов из 2 группы не получали дезагрегантную терапию.

У пациентов 1 группы выявлена значимая положительная динамика уровня общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) (табл. 4). Во 2 группе больных наблюдалась лишь тенденция к увеличению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП; $p=0,055$) и к уменьшению содержания триглицеридов (ТГ). К 2010–2011 гг. целевого уровня общего ХС (<4 ммоль/л) достигли 42,8% пациентов 1 группы и 11,8% пациентов 2 группы. Целевого уровня ХС ЛПНП (<2 ммоль/л) не достиг ни один пациент, несмотря на проводимую гиполипидемическую терапию. В 1 группе в одинаковом проценте случаев (42,8%) пациенты принимали симvastатин и аторvastатин в средней дозе $18,00 \pm 4,47$ мг и $14,00 \pm 1,35$ мг, соответственно.

Обсуждение

Результаты повторной КАГ через 5 лет после перенесенного ИМ выявили увеличение частоты встречаемости двух- и трехсосудистого поражения коронарного русла у пациентов обеих групп, а также сопоставимую частоту рестенозов и динамику степени стенозирования коронарных артерий. Это может свидетельствовать о прогрессировании коронарного атеросклероза независимо от приверженности терапии статинами. Вместе с тем полученные данные позволяют судить о более выраженном прогрессировании поражения коронарных артерий у пациентов без постоянной терапии статинами. Однако выявленная отрицательная динамика и у больных, регулярно принимавших статины, ставит под сомнение эффективность проводимой терапии.

Отсутствие необходимой коррекции нарушений липидного обмена у больных обеих групп, перенесших ИМ, обусловлено низкой приверженностью терапии статинами, с одной стороны, и, применением недостаточных доз статинов, с другой. По-видимому, сохраняющаяся дислипидемия как у больных, приверженных терапии статинами, так и у больных, не принимавших регулярно статины, способствовала прогрессированию атеросклеротического поражения коронарных сосудов и развитию рестенозов. Отсутствие достоверных различий между основными показателями липидного профиля у больных с рестенозом коронарных артерий и без такового позволяет судить о том, что развитие рестеноза обусловлено не только сохраняющимися нарушениями липидного обмена, но и рядом других факторов, таких, как наличие сахарного диабета, курения и др., что нашло отражение и в работах других авторов [11–13].

Ограничения исследования

Ограничением исследования является отсутствие расчета необходимого объема выборки. Малый объем выборки может не обеспечивать достаточной мощности исследования. Помимо этого контроль приверженности пациентами гиполипидемической терапии не сопровождался контролем ее эффективности, т.к. достижение целевых значений, общего ХС и ХС ЛПНП не входило в цели исследования. Поэтому проводимая гиполипидемическая терапия могла быть недостаточной.

Заключение

Обобщая вышеизложенное, следует подчеркнуть, что результаты проведенного исследования позволили, с одной стороны, выявить особенности состояния коронарного русла у пациентов с 5-летним анамнезом ИМ, а с другой — судить не только о важности приверженности больных терапии статинами, но и необходимости применения оптимальных доз препаратов с целью достижения целевых уровней показателей липидного профиля, что важно для замедления прогрессирования коронарного атеросклероза.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. Gaining health. The European Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Geneva: WHO; 2006. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/76526/E89306.pdf. Date of access: 18/10/12.
2. Arkhipovskiy V.L. Cardiovascular disease: prevalence, the main risk factors. *Ekologiya Cheloveka* 2007;(7):20–25. Russian (Архиповский В.Л. Сердечно-сосудистая патология: распространенность, основные факторы риска. *Экология человека* 2007;(7):20–25).
3. Arutyunov G.P. Coronary atherosclerosis. New data for a new look to the eternal problem. *Serdtshe* 2007;4;(1):4–12. Russian (Арутюнов Г.П. Коронарный атеросклероз. Новые данные для нового взгляда на вечную проблему. *Сердце* 2007;4;(1):4–12).
4. Hockley T., Gemmill T. European Cholesterol Guidelines Report. 2007. Available at: <http://www.policy-centre.com/downloads/European-Cholesterol-Guidelines07.pdf>. London: London School of Economics, Policy Analysis Centre; 2007. Date of access: 18/10/12.
5. Boytsov S.A., Yakushin S.S., Nikulina N.N. et al. Age-dependent aspects of acute coronary heart disease incidence rate and mortality in men and women. *Rational Pharmacother Card* 2010;6(5):639–644. Russian (Бойцов С.А., Якушин С.С., Никулина Н.Н., и др. Возрастные аспекты заболеваемости острыми формами ишемической болезни сердца и смертности от них у мужчин и женщин. *РФК* 2010;6(5): 639–644).
6. National guidelines for cardiovascular prevention. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2011; 10 (6) suppl 2: 1–30. Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10 (6) Приложение 2: 1–30).
7. National guidelines for the diagnosis and correction of lipid disorders for prevention and treatment of atherosclerosis. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2007;6 (6) suppl 3: 1–35. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2007;6 (6) Приложение 3: 1–35).
8. Bokeriya L.A., Oganov R.G., eds. All about cholesterol: a national report. Moscow: NTSSKh im. A.N. Bakuleva; 2010. Russian (Бокерия Л.А., Оганов Р.Г., редакторы. Все о холестерине: национальный доклад. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2010).
9. National guidelines for diagnosis and treatment of stable angina. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2008; 7(6) suppl 4: 1–46. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7(6) Приложение 4: 1–46).
10. Karpov Yu.A., Samko A.N., Buza V.V. Coronary angioplasty and stenting. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2010. Russian (Карпов Ю.А., Самко А.Н., Буза В.В. Коронарная ангиопластика и стентирование. М.: Медицинское Информационное Агентство; 2010).
11. Puchin'yan N.F., Dovgalevskiy Ya.P., Dolotovskaya P.V., Furman .N.F. The adherence to recommended therapy in patients after acute coronary syndrome, and risk of cardiovascular complications within a year after hospital admission. *Rational Pharmacother Card* 2011;7(5):567–573. Russian (Пучиньян Н.Ф., Довгалеvский Я.П., Долотовская П.В., Фурман .Н.Ф. Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после госпитализации. *РФК* 2011;7(5): 567–573).
12. Ioseliani D.G., Gromov D.G., Sukhorukov O.E. et al. Surgical and endovascular revascularization in patients with multivessel coronary artery disease coronary bed: a comparative analysis of short- and long-term results. *Mezhdunarodnyy Zhurnal Interventsionnoy Kardioangiologii* 2008; 15: 22–31. Russian (Иоселиани Д.Г., Громов Д.Г., Сухоруков О.Е. и др. Хирургическая и эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у больных ИБС с многососудистым поражением венечного русла: сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии* 2008; 15: 22–31).
13. Skopets I.S., Vezikova N.N., Marusenko I.M. et al. Acute coronary syndrome: a comprehensive approach in tactics veedeniya patients, the role of primary and secondary prevention. *Kardiosomatika* 2011;2(1): 9–12. Russian (Скопец И.С., Везикова Н.Н., Марусенко И.М. и др. Острый коронарный синдром: комплексный подход в тактике веедения пациентов, роль первичной и вторичной профилактики. *Кардиосоматика* 2011;2(1): 9–12).

Поступила: 03.08.2012

Принята в печать: 25.09.2012

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ КАРДИОМИОПАТИИ ТАКОЦУБО

С. Марчев*, Т. Веков

Болгарский Кардиологический Институт. Болгария, 1172 София, бульвар Г.М. Димитров №1

Рациональная фармакотерапия при кардиомиопатии Такоцубо

С. Марчев*, Т. Веков

Болгарский Кардиологический Институт. Болгария, 1172 София, бульвар Г.М. Димитров №1

Рациональная фармакотерапия при кардиомиопатии Такоцубо основывается на клинической картине, данных функциональных и лабораторных методов исследования в отношении конкретного больного. У пациентов с гипотонией и умеренной/тяжелой обструкцией выходного тракта левого желудочка сердца нельзя использовать инотропные средства, так как они могут ухудшить обструкцию. У таких пациентов применение бета-адреноблокаторов позволяет улучшить гемодинамику за счет уменьшения степени обструкции. Больным с эхокардиографическими признаками внутрижелудочкового тромбоза необходима терапия антикоагулянтами в течение не менее 3 мес. Продолжительность приема антикоагулянтов можно изменить в зависимости от степени восстановления функции левого желудочка и разрешения тромба. У больных без признаков тромбоза, но с тяжелой дисфункцией левого желудочка уместна терапия антикоагулянтами до исчезновения акинеза/дискинеза стенки левого желудочка, но не более 3 мес.

Ключевые слова: кардиомиопатия Такоцубо, фармакотерапия.

РФК 2012;8(6):777-780

Rational pharmacotherapy in Takotsubo cardiomyopathy

S. Marchev*, T. Vekov

Bulgarian Cardiac Institute. Bulgaria, 1172 Sofia, G.M. Dimitrov Blvd 1

Rational pharmacotherapy in Takotsubo cardiomyopathy is based on clinical picture and data of functional and laboratory investigations of concrete patient. In patients with hypotension and moderate-to-severe left ventricle outflow tract obstruction inotropic agents must not be used because they can worsen the degree of obstruction. In these patients beta blockers can improve hemodynamics by causing resolution of the obstruction. If intraventricular thrombus is detected, anticoagulation for at least 3 months is recommended. The duration of anticoagulant therapy may be modified depending on the extent of cardiac function recovery and thrombus resolution. For patients without thrombus but with severe left ventricular dysfunction, anticoagulation is recommended until the akinesis or dyskinesis has resolved but not more than 3 months.

Key words: Takotsubo cardiomyopathy, pharmacotherapy.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(6):777-780

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): s.marchev.pn@b-c-i.eu

Введение

Кардиомиопатия Такоцубо [«стрессовая кардиомиопатия», «синдром апикального баллонирования» (apical ballooning syndrome – ABS), «синдром разбитого сердца» («broken heart syndrome»)] впервые описана в Японии в 1990 г. Sato H. и соавт. у 22 японских женщин [1]. В США первый случай описан в 1998 г. Sharkey S.W. и соавт. [2]. В Болгарии о первых случаях данного заболевания нами было доложено в марте 2006 г. на эхокардиографическом курсе Европейского кардиологического общества в Софии [3], а в последующем — и на Европейском конгрессе по эхокардиографии [4]. Сегодня случаи кардиомиопатии Такоцубо описаны авторами Франции, Бельгии, Мексики, Австралии, Испании, Южной Кореи, Китая, Бразилии, Германии, Израиля, Южной Африки, Турции и Исландии [2].

Своим названием кардиомиопатия Такоцубо обязана характерным изменениям формы левого желудочка, выявляемым при эхокардиографии, возникающей за

счет акинеза/дискинеза и напоминающей древнегреческую амфору. Апикальная аневризма соответствует широкому шарообразному телу амфоры, а область базального гиперкинеза оформляет ее узкую шейку. Так как в японской истории нет амфор, Sato H. дал наименование этому заболеванию по названию подобного японского глиняного сосуда — такоцубо [1]. Этот сосуд представляет собой ловушку для осьминогов («так» — осьминог, «цубо» — чаша). Ловушка представляет собой 15-сантиметровый сосуд, используемый японскими рыбаками для ловли осьминогов на дне моря, в который они забираются как в жилище и оставляют снаружи только щупальца. Через некоторое время рыбаки вытаскивают ловушки за привязанную к ним веревку вместе с осьминогами.

Этиология, патогенез, клинические признаки

Заболевание обычно встречается среди женщин после менопаузы, но около 10% пациентов — мужчины, кроме того, описаны случаи заболевания даже у детей [5]. Заболевание обычно провоцируется эмоциональным стрессом (смерть любимого человека, вооруженное нападение, публичные выступления, семейные конфликты, финансовые потери и потеря работы) или физическим (тяжелая работа, астматический приступ, хирургические вмешательства, проведение химиотерапии и инсульт). Адекватное анестезиологическое пособие и техника хирургических вмешательств

Сведения об авторах:

Сотир Марчев — доктор медицины, исполнительный директор Болгарского Кардиологического Института, исполнительный директор специализированной больницы активного лечения в кардиологии (Плевен), член правления Болгарской ассоциации ультразвука в медицине, аккредитованный специалист по эхокардиографии Европейского Общества Кардиологов.

Тони Веков — д.м.н., профессор, председатель совета директоров Университетской клиники (Плевен), председатель совета директоров Болгарского кардиологического института, кардиологических клиник Варны, Ямбола, Велико Тырново.

имеют определяющее значение для профилактики заболевания у послеоперационных пациентов [6]. Несмотря на подробный анамнез, в 15% из случаев стрессовый фактор выявить невозможно [2], остается неясным, почему в одних случаях стресс может привести к развитию кардиомиопатии Такоцубо, а в других — при наличии даже более сильного стресса данное заболевание не возникает.

Кроме того описано развитие кардиомиопатии Такоцубо в экспериментах у крыс, при этом показана возможность профилактики возникновения данного заболевания путем предшествующего применения альфа- или бета-адреноблокаторов [6]. Вероятно, это вызвано прямым воздействием циркулирующих катехоламинов (уровень которых повышен при стрессовых событиях) на клетки миокарда.

В соответствии с актуализированными диагностическими критериями клиники Мейо можно диагностировать кардиомиопатию Такоцубо при наличии следующих критериев [7]:

1. Преходящая гипокинезия, акинезия или дискинезия средних сегментов сердца, которая обычно охватывает также верхушку, причем такие нарушения кинетики миокарда не соответствуют зоне кровоснабжения отдельной коронарной артерии. Чаще всего они спровоцированы стрессовой ситуацией.

2. Отсутствие значимого атеросклеротического поражения коронарного русла и нестабильной атеросклеротической бляшки.

3. Вновь возникшие изменения на электрокардиограмме (подъем сегмента ST и/или инверсия зубца T) или незначительное повышение уровня тропонинов.

4. Отсутствие феохромоцитомы или миокардита.

Эхокардиографическое обследование при острой стадии заболевания обычно выявляет острую апикальную аневризму левого желудочка, которая является преходящей и исчезает во время наблюдения. Отмечается вовлечение апикальных и средних сегментов левого желудочка, при этом зоны нарушения кинетики миокарда не соответствуют бассейну кровоснабжения какой-либо отдельной коронарной артерии. Конечно, только с помощью эхокардиографии невозможно исключить инфаркт миокарда вследствие поражения передней нисходящей ветви левой коронарной артерии, которая огибает верхушку сердца. При наличии дискинетических нарушений в апикальной области левого желудочка в его базальной части обычно наблюдаются явления гиперкинеза. Таким образом, левый желудочек в случае кардиомиопатии Такоцубо можно уподобить древнегреческой амфоре или японскому глиняному сосуду — такоцубо [1].

В трети случаев отмечается вовлечение и правого желудочка [8]. Пациенты с дисфункцией правого желудочка имеют более низкую левожелудочковую фракцию вы-

броса в сравнении с пациентами с нормальной правожелудочковой функцией (40% против 48%), и у них чаще появляется выпот в плевральных полостях [8].

Почему при данном заболевании, спровоцированном высоким уровнем циркулирующих катехоламинов, затрагивается преимущественно верхушка сердца? Очевидно, эта область сердца имеет самую высокую концентрацию бета-адренорецепторов [8]. Но почему верхушка отвечает на такую мощную адренергическую стимуляцию снижением сократимости? Полагают, что высокие дозы адреналина производят отрицательный инотропный эффект, обусловленный сменой внутриклеточных сигналов после β_2 -адренорецепторов. Внутриклеточные сигналы через Gs-протеин, оказывающий положительный инотропный эффект, заменяется сигнализацией через Gi-протеин с отрицательным инотропным эффектом [9].

У части больных верхушка левого желудочка не затронута, а вовлекаются только средние сегменты левого желудочка — атипичный вариант кардиомиопатии Такоцубо, называемый также «среднежелудочковой гипокинезией» («midventricular hypokinesis») или «щадающий верхушку вариант» («apical sparing variant»). Из-за этого редкого варианта первый из актуализированных диагностических критериев клиники Мейо требует обязательного вовлечения средних сегментов, а не только верхушки левого желудочка (что является типичным для данного заболевания у большинства пациентов). Типичный и атипичный варианты кардиомиопатии Такоцубо имеют схожую клиническую картину. Остается неясным, почему у некоторых пациентов верхушка левого желудочка не поражается.

Базальный гиперкинез нередко ведет к подклапанной обструкции выходного тракта левого желудочка. В систематическом обзоре сообщалось о наличии транзиторной обструкции у 16% (21 из 133) пациентов [8]. В некоторых случаях было зарегистрировано передне-систолическое движение передней створки митрального клапана. Таким образом, эхокардиографическая картина может напоминать таковую при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии (но без развития тяжелой левожелудочковой гипертрофии).

У части пациентов с кардиомиопатией Такоцубо в острой стадии в зонах гипо-, а- или дискинеза могут образоваться пристеночные тромбы. Отмечены также случаи эмболических инсультов мозга.

Данные эхокардиографического исследования на острой стадии заболевания могут заставить усомниться в наличии кардиомиопатии Такоцубо, но так как большинство больных имеют подъем сегмента ST и слегка повышенный уровень маркеров некроза миокарда, такие эхографические данные не должны отменять проведение коронарографии. Только после того, как ан-

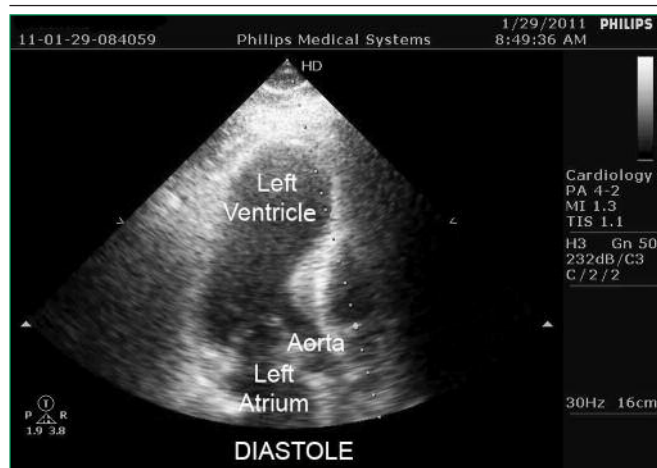


Рис. 1А

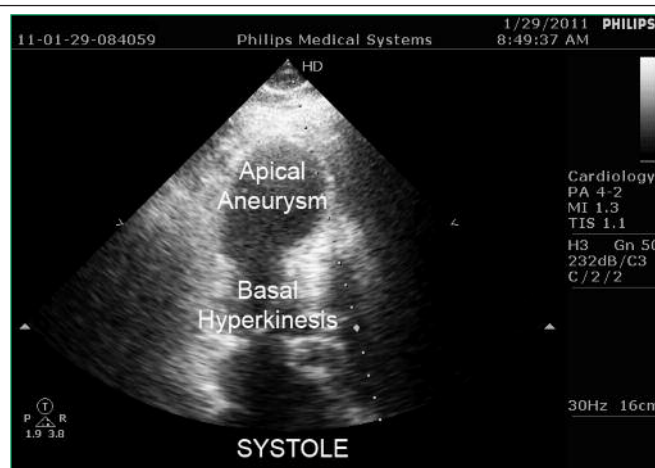


Рис.1В

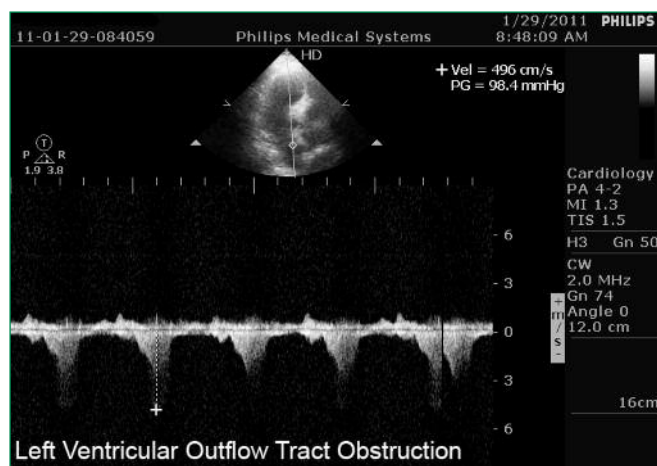


Рис.1С

Рис. 1А, В и С. Апикальный трехкамерный срез у больной кардиомиопатией Такоцубо. Налицо острая апикальная аневризма и базальный гиперкинез, ведущие к тяжелой обструкции в исходном тракте левого желудочка. Из-за обструкции больной противопоказана терапия ингибиторами АПФ, диуретиками или инотропными средствами. Пациентку лечили комбинацией альфа- и бета-адреноблокаторов (карведилол), объемным замещением и антикоагулятами

Left ventricle – левый желудочек, Aorta – аорта, Left atrium – левое предсердие, Diastole – диастола, Apical aneurism – апикальная аневризма, Basal hyperkinesis – базальный гиперкинез, Left ventricular outflow tract obstruction – обструкция выходного тракта левого желудочка

гиографическое обследование позволит исключить ишемическую болезнь сердца, мы еще раз вернемся к сомнениям по поводу наличия кардиомиопатии Такоцубо. Такой диагноз мы будем считать доказанным только после спонтанного исчезновения левожелудочковой дисфункции, что будет установлено путем в ходе наблюдения в течение последующих недель и месяцев. Обычно левожелудочковая функция восстанавливается в течение примерно двух месяцев с начала развития заболевания [7], причем у большинства пациентов наблюдается значительное улучшение уже по истечении первых одной-двух недель (то есть, именно в этот период диагноз «кардиомиопатия Такоцубо» становится доказанным).

Принципы рациональной фармакотерапии кардиомиопатии Такоцубо

Рандомизированные исследования влияния различных лекарственных средств при кардиомиопатии Такоцубо отсутствуют. На практике обычно применяются бета-адреноблокаторы (из-за провоцирующего данное заболевание стресса), ингибиторы АПФ (из-за лево-

желудочковой дисфункции) и средства с легким седативным эффектом. При наличии застойной сердечной недостаточности на острой стадии заболевания и если по данным эхокардиографии не будут выявлены признаки обструкции выходного тракта левого желудочка, уместно использование диуретиков. Ингибиторы АПФ назначаются после эхографического исключения тяжелой обструкции выходного тракта левого желудочка. После того, как эхокардиографическое исследование в динамике покажет восстановление функции миокарда, терапию сердечной недостаточности можно будет прекратить. Так как примерно в 10% случаев кардиомиопатия Такоцубо может рецидивировать, уместно, чтобы терапия бета-адреноблокаторами или комбинацией альфа- и бета-адреноблокаторов осталась постоянной при отсутствии противопоказаний. Если при коронарографии (с помощью которой мы отвергли наличие интракоронарных стенозов более 50% или нестабильной бляшки) установлено наличие стабильных атеросклеротических бляшек менее 50% просвета сосуда, уместна также и терапия аспирином.

Эхокардиографическое исследование особенно важно для определения тактики ведения пациентов, у

которых кардиомиопатия Такоцубо сочетается с серьезной гипотонией или имеется клиника кардиогенного шока.

Если эхокардиография не дает убедительных данных, говорящих об обструкции выходного тракта левого желудочка, можно с осторожностью пробовать лечение инотропными средствами, такими как добутамин и допамин. Так как заболевание, по всей вероятности, вызвано повышенным уровнем катехоламинов, предстоит еще доказать пользу применения допамина и добутамина.

Если эхокардиография выявит данные об обструкции выходного тракта левого желудочка, нельзя применять инотропные средства, потому что они могут ухудшить обструкцию. При умеренной и тяжелой обструкции уместно применение бета-адреноблокаторов, несмотря на гипотонию [8]. Бета-адреноблокаторы в таком случае могут улучшить гемодинамику, уменьшая степень обструкции. В случае отсутствия значимого застоя легких нужно попробовать скорректировать гипотонию путем инфузии кристаллоидных растворов (рис. 1). Независимо от наличия градиента в выходном тракте левого желудочка, при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии уместно приступить к интрааортной контрапульсации.

У больных с внутрижелудочковым тромбозом (по данным эхокардиографии) необходимо проводить

антикоагулянтную терапию в течение не менее трех мес. Продолжительность применения такой антикоагулянтной терапии можно изменить в зависимости от степени восстановления левожелудочковой функции и разрешения тромба.

У больных без тромбоза, но с тяжелой левожелудочковой дисфункцией уместна антикоагулянтная терапия до тех пор, пока не исчезнут признаки акинеза или дискинеза, или в течение трех мес, в зависимости от того, что наступит первым [8].

Заключение

Таким образом, кардиомиопатия Такоцубо представляет на сегодняшний день довольно сложную проблему в плане диагностики и ведения таких пациентов. Это обусловлено довольно редким выявлением заболевания в практике и малой информированностью о нем врачей. Благоприятный прогноз при кардиомиопатии Такоцубо обеспечивает рациональная фармакотерапия, основанная на клинической картине, данных функциональных и лабораторных методов исследования в отношении конкретного больного

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

Литература

1. Sato H, Tateishi H, Uchida T, et al. Takotsubo type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Haze K, Hon M, Kodama K., eds. Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischaemia to Heart Failure. Tokyo: Kagakuhyoronsha; 1990: 56–64.
2. Sharkey SW, Lesser JR and Maron BJ. Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. Circulation 2011; 124:e460–e462.
3. Marchev S. Clinical cases: Takotsubo in Bulgaria. ESC echocardiography course: Advanced Clinical Echocardiography with Live Demonstrations. Sofia, 2006.
4. Marchev S. Takotsubo in Bulgaria. The Eleventh Annual Meeting of the European Association of Echocardiography (EUROECHO 2007). Lisbon, Portugal, December 5–8, 2007.
5. Tomich EB. Takotsubo Cardiomyopathy. Available on: <http://emedicine.medscape.com/article/1513631>. Cited: August 03, 2012.
6. Yamashita K, Ishii H, Hirota K et al. Takotsubo cardiomyopathy during ambulatory anesthesia for bladder hydrodistension therapy. A case report. Korean J Anesthesiol 2012; 62(5): 484–7.
7. Kyriacou C. Identifying Takotsubo Cardiomyopathy. Available on: <http://www.escardio.org/communities/councils/ccp/e-journal/volume10/Pages/Takotsubo-Cardiomyopathy-identification-treatment.aspx>. Cited: August 03, 2012.
8. Reeder GS, Prasad A. Stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. Available on: <http://www.uptodate.com/contents/stress-induced-takotsubo-cardiomyopathy>. Cited: August 03, 2012.
9. Paur H, Wright PSikkel MB, et al. High Levels of Circulating Epinephrine Trigger Apical Cardiodepression in a β_2 -Adrenoceptor/Gi-Dependent Manner: A New Model of Takotsubo Cardiomyopathy. Circulation 2012;126(6):697–706.

Поступила: 02.10.2012

Принята в печать: 12.10.2012

ДЕФОРМАЦИЯ МИОКАРДА И ПОЛНАЯ БЛОКАДА ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА

Е.Н. Павлюкова¹, Д.А. Кужель^{2*}, Г.В. Матюшин², Н.С. Веселкова², О.В. Авдеева³, В.С. Метелица², Е.В. Самохвалов⁴, Е.А. Савченко²

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН. 634012 Томск, ул. Киевская, 111А

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660093, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

³ Красноярская краевая больница №2. 660097, Красноярск, ул. Карла Маркса, 43

⁴ Краевая клиническая больница. 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а

Деформация миокарда и полная блокада левой ножки пучка Гиса

Е.Н. Павлюкова¹, Д.А. Кужель^{2*}, Г.В. Матюшин², Н.С. Веселкова², О.В. Авдеева³, В.С. Метелица², Е.В. Самохвалов⁴, Е.А. Савченко²

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН. 634012 Томск, ул. Киевская, 111А

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660093, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

³ Красноярская краевая больница №2. 660097, Красноярск, ул. Карла Маркса, 43

⁴ Краевая клиническая больница. 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а

Тканевое доплеровское изображение миокарда является полезным ультразвуковым инструментом для количественной оценки систолической и диастолической функции левого желудочка. В течение прошедших 10 лет оценка миокардиальной деформации стала возможной первоначально с помощью тканевого доплера и позднее — с применением недоплеровской методики «след пятна» (Speckle Tracking Imaging). Оценка деформации и скорости деформации является чувствительным индикатором субклинических состояний и широко используется для оценки механической диссинхронии. Блокада левой ножки пучка Гиса — частое, этиологически гетерогенное, клинически неблагоприятное и диагностически сложное состояние. Около 2% пациентов, подвергнутых стресс-тестированию, имеют стабильную или преходящую блокаду левой ножки пучка Гиса. Наличие блокады левой ножки пучка Гиса связано с низким или уменьшающимся диастолическим коронарным потоком особенно во время гиперемии. Стресс-эхокардиография является лучшим выбором в диагностике ишемической болезни сердца, хотя специфичность и чувствительность снижены у лиц с блокадой левой ножки пучка Гиса в бассейне передней нисходящей артерии при наличии исходной дискинезии межжелудочковой перегородки.

Ключевые слова: деформация, скорость деформации, блокада левой ножки пучка Гиса, ишемическая болезнь сердца.

РФК 2012;8(6):781–787

Myocardial deformation and complete left bundle branch block

E.N. Pavlyukova¹, D.A. Kuzhel^{2*}, G.V. Matyushin², N.S. Veselkova², O.V. Avdeeva³, V.S. Metelitsa², E.V. Samokhvalov⁴, E.A. Savchenko²

¹ Research Institute of Cardiology, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. Kievskaya 111A, Tomsk, 634012, Russia

² Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

³ Krasnoyarsk Territory Hospital №2. Karla Marxa ul. 43, Krasnoyarsk, 660097, Russia

⁴ Territory Clinical Hospital. Partizana Zheleznyaka ul. 3a, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Tissue Doppler imaging is evolving as a useful echocardiographic tool for quantitative assessment of left ventricular systolic and diastolic function. Over the last 10 years, myocardial deformation imaging has become possible initially with tissue Doppler, and more recently with myocardial speckle-tracking using 2D echocardiography. Unlike simple tissue velocity measurements, deformation measurements are specific for the region of interest. Strain rate or strain measurements have been used as sensitive indicators for subclinical diseases, and it is the most widely used tool to assess mechanical dyssynchrony. Left bundle branch block is a frequent, etiologically heterogeneous, clinically hostile and diagnostically challenging entity. About 2% of patients underwent cardiac stress testing show stable or intermittent left bundle branch block. Presence of left bundle branch block is associated with a lower and slower diastolic coronary flow velocity especially during hyperemia. Stress echocardiography is the best option for the diagnosis of ischemic heart disease, albeit specificity and sensitivity reduce in patients with left bundle branch block in the territory of left anterior descending artery in presence of initial septum dyskinesia.

Key words: strain, strain rate, left bundle branch block, ischemic heart disease.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(6):781–787

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ofdkkb2@4mail.ru

Сведения об авторах:

Павлюкова Елена Николаевна — д.м.н., профессор, старший научный сотрудник НИИ кардиологии СО РАМН

Кужель Дмитрий Анатольевич — к.м.н., доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Матюшин Геннадий Васильевич — д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

Веселкова Наталья Сергеевна — к.м.н., доцент той же кафедры

Авдеева Оксана Владимировна — кардиолог Красноярской краевой больницы №2

Метелица Виктория Сергеевна — аспирант кафедры кардиологии и функциональной диагностики КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Самохвалов Евгений Владимирович — заведующий отделением кардиологии №4 Краевой клинической больницы

Савченко Елена Александровна — к.м.н., доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Введение

В течение последних 10 лет оценка деформации миокарда с помощью недоплеровской методики «след пятна» (Speckle Tracking Imaging, 2D strain, STI) стала рассматриваться как полезный инструмент оценки систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). Особенно востребована методика STI при проведении стресс-эхокардиографии, где она показала высокую чувствительность и специфичность в определении субклинических состояний. С точки зрения субъективной интерпретации результатов стресс-эхокардиографии наиболее проблемными представляются исследования, сопровождающиеся нарушениями синхронности сокращения, такие как полная блокада левой ножки пучка Гиса. В представленной публикации приведен обзор литературных данных, посвященный

роли новых технологий в оценке нарушений локальной сократимости, особенно на ранних этапах у лиц с исходной механической диссинхронией.

Нормальное сокращение сердца

Сердечное сокращение является сложным и не полностью изученным физиологическим процессом. Левый желудочек во время кардиоцикла подвергается трехмерной деформации в продольном, радиальном и циркумференциальном направлении в результате скоординированной во времени и пространстве последовательности сокращений мышечных волокон. Данные анатомических исследований в настоящее время выдвинули на первый план теорию спиральной ориентации миокардиальных волокон. Считается, что в субэпикардиальных слоях мышечные волокна закручиваются в левовращающую спираль, тогда как в субэндокардиальных слоях волокна расположены ортогонально — в правовращающей спирали [1–3]. Экспериментальные исследования показывают, что подобное расположение волокон миокарда обеспечивает высокую эффективность сокращения и способствует однородному перераспределению усилия в мышечной стенке [4]. Тем не менее, синхронность деформации во время фаз изоволюмического сокращения и расслабления во многом остается неясной.

В работе Rushmer R.F. показано, что трансформация геометрии ЛЖ в начальной фазе систолы не является строго изометрической и характеризуется изменениями, в результате которых полость принимает сферическую конфигурацию при повышении давления в ЛЖ. Фаза изоволюмического сокращения (ИВС) начинается с сокращения субэндокардиальных волокон, тогда как фаза изоволюмического расслабления (ИВР) начинается с удлинения субэпикардиальных волокон [5]. Поскольку субэндокардиальный и субэпикардиальные слои миокарда взаимно связаны, деформация волокон одного слоя влияет на деформацию волокон другого слоя, и наоборот. Деформации мышечных волокон во время ИВС и ИВР происходят как часть двух ортогональных движений каждого слоя, в котором сокращение в одном сопровождается растяжением в другом, и наоборот. Таким образом, «хорошо организованная» функциональная разнородность, вероятно, является характерной особенностью сокращения сердечной мышцы, которая создает предпосылки для ее нормальной работы [6].

Кроме того, спиральное строение сердечной мышцы обеспечивает разнонаправленное вращение верхушки и базальных отделов, что моделирует так называемое отжимное движение во время сокращения. Во время предшествующего изгнанию укорочения субэндокардиальных и удлинения субэпикардиальных волокон происходит короткое вращение по часовой

стрелке верхушки ЛЖ [7]. Во время фазы изгнания происходит активация и сокращение субэпикардиальных слоев и более интенсивное вращение верхушки против часовой стрелки и вращение базальных отделов ЛЖ по часовой стрелке. Таким образом, при сокращении субэндокардиальных волокон происходит скручивание (twist) ЛЖ, что ведет к сохранению потенциальной энергии и увеличивает эффективность сокращения.

Последующий эффект раскручивания (untwist) связан с воздействием упругих сил, восстанавливающих исходную геометрию ЛЖ, что способствует диастолическому всасыванию и облегчает раннее наполнение ЛЖ. Начало расслабления мышечных волокон наблюдается в субэпикардиальных слоях, тогда как субэндокардиальные волокна остаются в состоянии укорочения, что облегчает движение раскручивания (эффект отдачи) в направлении по часовой стрелке. Почти 50–70% времени раскручивания ЛЖ приходится на период IVR, в то время как остальное движение заканчивается в фазе раннего диастолического заполнения.

Механизм скручивания, как представляется, критически важен для обеспечения связи между систолой и диастолой, так как упругая энергия скручивания, полученная в систолу, высвобождается во время диастолы посредством быстрого раскручивания во время ИВР, обеспечивая процесс наполнения при низком давлении, что особенно важно при непропорциональном сокращении диастолы во время физического стресса.

Возбуждение при блокаде левой ножки пучка Гиса

У пациентов с полной блокадой левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) процесс возбуждения желудочков претерпевает существенные изменения. В результате блокады фронт волны возбуждения распространяется через межжелудочковую перегородку и верхушку на боковую и заднюю стенку в "U-образной" форме. Результатом этого является поздняя активация боковой и задней стенки ЛЖ, развивается так называемая внутрижелудочковая диссинхрония, причем у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) наблюдается значительно более удлиненное общее время эндокардиальной активации ЛЖ. Несмотря на очевидное нарушение проведения, примерно у 1/3 лиц с ПБЛНПГ наблюдается нормальное время транссептальной активации и немного пролонгированное или почти нормальное время эндокардиальной активации ЛЖ. Это показывает, что ПБЛНПГ — довольно сложное нарушение, развивающееся в результате задержки проводимости, которая может располагаться на нескольких анатомических уровнях [8].

Внутрижелудочковая диссинхрония часто наблюдается у больных с сердечной недостаточностью и, как

предполагается, указывает на более тяжелое поражение миокарда и плохой прогноз, причем основной причиной систолической диссинхронии является ПБЛНПГ. При ПБЛНПГ или стимуляции правого желудочка первой активируется межжелудочковая перегородка (МЖП) при растяжении все еще неактивной боковой стенки. Это сокращает диастолу и ухудшает ИВС, снижая пиковую скорость увеличения давления (dp/dt_{max}). Позднее, отсроченное сокращение боковой стенки генерирует частично рассеянные силы, повторно растягивая рано релаксированную септальную область, что также уменьшает сердечный выброс. Кроме того, дискоординированная активация сосочковых мышц может нарушать функцию ЛЖ посредством увеличения тяжести митральной регургитации. Во время фазы релаксации при диссинхронии удлиняется время ИВР и снижается время заполнения.

Между продолжительностью QRS и механической диссинхронией существует взаимосвязь [9]. Трансформация электрической диссинхронии (задержка проведения) в механическую также модулируется циркуляцией кальция, взаимодействием миофиламентов, региональной нагрузкой, фиброзом и другими факторами [10, 11]. Поэтому различия во времени региональной механической активации жестко не связаны с задержкой проведения электрического стимула. Интерес к показателям региональной сократимости усилился благодаря широкому внедрению кардиоресинхронизирующей терапии. Было показано, что задержка между пиками систолической скорости в 4-х базальных сегментах более 65 мс, либо задержка радиальной деформации более 130 мс между перегородкой и задней стенкой будут указывать на эффективность ресинхронизирующей терапии [12].

Примерно у 2% пациентов, подвергнутых стресс-тестированию, ПБЛНПГ наблюдается, либо развивается [13]. Наличие ПБЛНПГ делает ЭКГ трудной для интерпретации, поэтому технологии стресс-визуализации считаются приоритетными в диагностике ишемии [14]. Патологическая последовательность активации ЛЖ при ПБЛНПГ, помимо вышеописанных нарушений, вызывает увеличение диастолической экстравазкулярной резистентности [15]. При нормальной проводимости коронарный поток является преимущественно диастолическим, когда экстравазкулярное сопротивление минимально. При ПБЛНПГ наблюдается сокращение продолжительности диастолы и рост внутримиекардиального давления, что препятствует нормальному кровоснабжению миокарда, особенно во время гиперемии [16].

Кроме того, нарушение электрической активации также изменяет движение МЖП, которое может быть как нормальным, так и парадоксальным. Септальная активация при ПБЛНПГ определяется двумя факторами:

сократительной способностью и последовательностью активации. Нормальное утолщение МЖП обычно наблюдается при продолжительности комплекса QRS менее 150 мс и сохраненной сократительной способности. Парадоксальное движение является более частым при существенной патологической последовательности активации ($QRS > 150$ мс) и/или септальном фиброзе.

Различные типы движения стенки ЛЖ во время стресса у пациента с ПБЛНПГ и нормальным движением в покое могут включать:

1. «Нормальное/усиленное» септальное движение и утолщение.
2. Ишемическую реакцию МЖП (снижение движения и утолщения).
3. Ишемию в другой области, не представляющую проблем для интерпретации у больных с ПБЛНПГ [14].

Несмотря на трудности, связанные с аномальным движением, стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) является лучшей методикой в диагностике ИБС, в том числе у лиц с ПБЛНПГ [17, 18]. Ишемия свободной стенки обычно не представляет проблем в диагностике, как в отсутствие, так и при наличии ПБЛНПГ. Однако, несмотря на превосходное прогностическое значение стресс-ЭхоКГ, считается, что чувствительность и специфичность методики снижены у лиц с ПБЛНПГ и исходной дискинезией МЖП при поражении передней нисходящей артерии (ПНА) и развитии ишемии МЖП во время стресса [15]. Вопросы диагностики ишемии у таких больных остаются во многом неясными.

Возможности тканевого доплеровского изображения миокарда

Эхокардиография является неинвазивным инструментом для оценки анатомии и функции сердца. В последние годы к обычным ЭхоКГ показателям добавилась методика тканевого доплеровского изображения миокарда (Doppler Myocardial Imaging — DMI). DMI представляет полезный инструмент количественной оценки систолической и диастолической функции ЛЖ с позиции оценки скоростей движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапана, деформации и скорости деформации миокарда. Многочисленные исследования показали прогностическую роль скорости движения фиброзного кольца митрального клапана на стороне боковой стенки ЛЖ, полученной с помощью DMI, в оценке основных сердечных заболеваний, таких как сердечная недостаточность (CH), острый инфаркт миокарда и артериальная гипертензия [19].

Помимо этого, в течение последних лет также была апробирована доплеровская технология определения

деформации и скорости деформации миокарда (strain и strain rate), которые во многом характеризуют природу и функцию сердечной ткани. В отличие от измерений скоростных показателей ткани, оценка деформации дает возможность отличить активно сокращающийся сегмент от пассивно движущегося [20]. Деформация (strain) описывает изменение длины миокардиального сегмента в систолу по отношению к его исходной длине в диастолу, и выражается в процентах. Деформация может иметь положительные или отрицательные величины, которые отражают удлинение и укорочение волокна миокарда, соответственно. В самом простом проявлении у мышечного волокна длиной 12 см в диастолу укорочение до 10 см дает почти 20%-ую отрицательную деформацию (strain). В результате сокращения ЛЖ волокна миокарда укорачиваются в продольном и циркумференциальном направлении, что создает отрицательную деформацию, а также утолщаются или удлиняются в радиальном направлении (положительная деформация).

Скорость деформации (strain rate, SR) является производной деформации (strain) и имеет размерность, обратную секунде (сек^{-1}). Считается, что этот показатель коррелирует со скоростью нарастания давления в ЛЖ (dP/dt). Фундаментальное отличие показателей деформации от простого определения скорости движения ткани заключено в том, что в последнем случае оценивается движение миокарда относительно датчика, тогда как в первом — относительно смежного участка миокарда [20].

Показатели strain и strain rate являются чувствительными индикаторами оценки субклинических заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, болезнь Фабри и инфильтративные поражения миокарда [21], поскольку они отражают изменения в субэндокардиальном слое. Показано, что величины strain и strain rate коррелируют со степенью выраженности межжелудочкового фиброза в сердечной мышце, являющегося фактором риска у пациентов с сердечными заболеваниями [21, 22]. Считается доказанным, что по значению показателя скорости деформации с высокой чувствительностью и специфичностью можно разделить пациентов с субэндокардиальным от больных с трансмуральным инфарктом миокарда [23]. В дополнение к диагностической роли эти показатели также могут использоваться при наблюдении за реакцией миокарда во время терапии [24]. Хотя прогностическое значение показателей деформации в ответ на лекарственную терапию остается неизученным, представляется вероятным, что улучшение этих параметров может быть связано с благоприятными результатами и может отвести этой методике важную роль в оценке реакции ЛЖ на терапию [19].

Технологии оценки двухмерной деформации.

Несколько позднее для оценки деформации ткани была предложена неэхокардиографическая технология «След пятна» (Speckle Tracking Imaging, 2D strain, STI) [25]. Данная технология является относительно новой и, в значительной степени, независимой от угла используемой для оценки миокардиальной функции. Технология основана на прослеживании движения точек, наблюдаемых в серошкалированном изображении в режиме двухмерного сканирования, и является результатом взаимодействия ультразвука и обратного рассеивания от структур, меньших, чем длина ультразвуковой волны. При этой технологии случайные шумы отфильтровываются, а небольшие устойчивые и уникальные сигналы от миокарда, называемые speckle (точки, крапинки), сохраняются [25]. Эти крапинки могут прослеживаться от кадра к кадру (одновременно в нескольких регионах в пределах изображения) и предоставлять локальную информацию об их смещении, с помощью чего могут быть рассчитаны некоторые параметры миокардиальной функции, такие как скорость, деформация и скорость деформации. В отличие от DMI, анализ этих смещений позволяет дать количественное определение деформации и скорости деформации в любом направлении в пределах изображения. В зависимости от пространственного разрешения возможен селективный анализ функции эпикардиальных, среднемышечных и эндокардиальных слоев миокарда [26].

Помимо деформации и скорости деформации методика STI позволяет определять ротацию, скручивание и поворот по оси ЛЖ во время систолы и диастолы. Термин «ротация» означает движение субэпикардиального слоя относительно эндокардиального на уровне базальных сегментов, папиллярных мышц и верхушки. Это смещение при вращении выражается в градусах. В норме ротация ЛЖ на уровне базальных сегментов или на уровне митрального клапана осуществляется по часовой стрелке, а верхушечная ротация — против часовой стрелки. Разница между апикальной ротацией и базальной определяется как угол скручивания ЛЖ (twist), также выраженный в градусах. Термин torsion определяет градиент вращения вдоль продольной оси ЛЖ, выраженный в градусах на сантиметр [27].

Скорости и параметры деформации также связаны с условиями нагрузки и возрастом [28]. Нормальные значения для ротации и угла твиста также зависят от возраста, используемой технологии и гемодинамической нагрузки ЛЖ [29]. Среднее значение пика угла твиста ЛЖ составляет $7,7 \pm 3,5^\circ$ [30] и увеличивается с возрастом. Ухудшение диастолического расслабления и снижение раннего диастолического всасывания связано с сокращением скорости и величины раскручивания [31].

Клинические приложения методик оценки деформации ткани

В настоящее время установлено, что деформация и скорость деформации являются чувствительными маркерами выявления субклинических состояний, включая сахарный диабет [32], ишемию миокарда [33], а также выявления повреждения миокарда при остром инфаркте миокарда, жизнеспособного миокарда и оценки реваскуляризации [34].

В настоящее время показана связь между глобальной деформацией ЛЖ и величиной уровня мозгового натрийуретического пептида в крови при сердечной недостаточности, причем величина коэффициента корреляции значительно выше по сравнению со значениями корреляции с ФВЛЖ и другими показателями [35].

С помощью изучения деформации миокарда также можно провести оценку трансмиокардиального распределения утолщения, что представляется достаточно важным в определении тяжести ишемического поражения. При субэндокардиальной ишемии/инфаркте миокарда уменьшаются показатели продольной деформации, причем в ранние сроки развития ИБС, тогда как радиальная деформация остается близкой к нормальным значениям. С другой стороны, при трансмуральном инфаркте миокарда продольная и радиальная деформация миокарда будут снижены в одинаковой степени. Таким образом, технология STI может использоваться как маркер трансмиокардиального расширения зоны некроза и образования трансмурального инфаркта миокарда [36, 37].

Все же наибольшее распространение методики оценки деформации и STI нашли в оценке жизнеспособности миокарда в покое и при инотропном возбуждении. Фундаментальное понятие стресс-ЭхоКГ включает исследование функции ЛЖ перед и после некоторой формы гемодинамического стресса [38] и заключается в оценке региональной сократимости при помощи шкалы движения стенки. Это требует навыков правильного определения границ эндокарда, визуальной интеграции утолщения и движения, способности отличать пассивное движение от движения в результате утолщения миокарда, а также сравнения с другими сегментами. Не удивительно, что эти навыки требуют значительного опыта, и даже эксперты могут давать противоречивые интерпретации, особенно при малых и незначительных нарушениях [39].

Одним из чувствительных индикаторов ишемии является так называемое отсроченное сокращение миокарда, которое, однако, часто не выявляется, если изображение не рассматривается от кадра к кадру. Поэтому исследование функции в реальном времени представляется не самым лучшим средством оценки синхронизации из-за ограничений разрешающей способности человеческого глаза [40]. Преодоление этих

ограничений заключается в многомерном технологическом подходе к определению нарушений локальной сократимости.

Описанные проблемы с успехом разрешает методика STI, которая при развитии ишемии показала хорошую воспроизводимость в оценке продольной и циркумференциальной деформации [41]. Параметры радиальной и циркумференциальной деформации обладают высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике сегментарной дисфункции и дифференцирования нормокинетических от гипокинетических или акинетических сегментов [37]. Кроме того, показатель глобальной продольной деформации, полученный из апикального доступа, может использоваться как индекс кардиальной функции [23], более точный, чем клинические показатели и фракция выброса ЛЖ [42].

Изменения деформации при развитии ишемии возникают даже ранее, чем изменения скорости ткани и движения стенки, с большими различиями в показателях между ишемизированными и неишемизированными сегментами [43]. Поэтому показатель деформации является наиболее чувствительным индикатором степени ишемии [44], а пиковая систолическая скорость деформации показала себя как превосходный инструмент для дифференциации умеренной (снижение коронарного потока на 50%) и выраженной ишемии (полная окклюзия), а также в анатомическом определении пораженного миокарда. Методика оценки скорости деформации (SR) является наиболее технически сложной, но показала хороший результат при анализе движения стенки в некоторых исследованиях. Является ли анализ SR в комбинации с анализом движения стенки более эффективным показателем, предсказывающим прогноз, остается еще неясным [45].

Оценка деформации ткани позволяет определить так называемый индекс постсистолической деформации (отношение разницы постсистолической деформации и систолической деформации к постсистолической максимальной деформации). Величина индекса постсистолической деформации более 35% рассматривается как чувствительный показатель острой ишемии миокарда [46], причем при успешной реперфузии этот показатель может возвращаться к исходным значениям, а радиальная систолическая скорость деформации позволяет провести дифференциацию между трансмуральным и нетрансмуральным инфарктом миокарда уже через 60 мин. Это может помочь в решении вопроса о дополнительном инвазивном вмешательстве после первичного тромболизиса [47].

В поздние сроки после начала инфаркта миокарда определение систолической и постсистолической деформации в покое и стресс-ЭхоКГ с добутамином также позволяет провести дифференциальную диагностику трансмурального и нетрансмурального поражения

[48]. По сравнению с визуальным анализом движения стенки показатели систолической деформации и скорости деформации лучше выявляют трансмуральное поражение и после коронарной ангиопластики с чувствительностью 95 % и специфичностью 91 %, при этом используется показатель систолической скорости деформации – $0,6 \text{ сек}^{-1}$ как референтное значение. Спустя 5 мес после коронарного события и реваскуляризации показатели систолической деформации и скорости деформации возвращаются к нормальным значениям у лиц без формирования инфаркта, частично восстанавливаются у пациентов с нетрансмуральным инфарктом и остаются низкими в группе трансмурального инфаркта миокарда [49].

Заключение

Методика STI показала себя как полезный неинвазивный инструмент в определении ишемии миокарда в установке стресс-тестирования. Эта технология имеет хорошую воспроизводимость и особенно полезна для неопытных специалистов. Показатели продольной и циркумференциальной деформации миокарда могут использоваться во время добутаминовой пробы [50] для выявления эффектов коронарной окклюзии [45]. Кроме того, эти показатели позволяют определить жизнеспособность миокарда при инотропной стимуляции [29] или использоваться как предикторы восстановления кровоснабжения после реваскуляризации [51, 52]. Поэтому, несмотря на то, что оценка параметров деформации миокарда при ишемии в рутинной клинической практике затруднена, определение этих показателей улучшает возможности диагностики, когда используется вместе с индексом локальной сократимости [47]. Однако, несмотря на хорошую выполнимость методики [54], способность технологии STI выявлять ран-

ние стадии ИБС у лиц с болью в груди остается неясной. Также требует уточнения способность определять ишемию миокарда у больных с исходными и развивающимися внутрижелудочковыми диссинхрониями, сопровождающимися аномалиями движения межжелудочковой перегородки, особенно при коронарном поражении в бассейне ПНА. В таких случаях, когда сокращение ЛЖ асинхронно, даже при хорошей визуализации движение стенки миокарда трудно однозначно интерпретировать.

Особая роль в развитии систолической и диастолической дисфункции придается показателям скручивания и раскручивания миокарда (twist/torsion). Величина и характеристики относящейся к скручиванию деформации были описаны в различных клинических и экспериментальных исследованиях, и хорошо установлено, что вращение ЛЖ является чувствительным к изменению в региональной и в глобальной функции ЛЖ [55]. Существенное снижение скручивания было показано при амилоидозе и дилатационной кардиомиопатии. Немедленное и стойкое нарушение сегментарной скрученности в области поражения вызывала обструкция ПНА, приводящая к инфаркту миокарда.

Таким образом, оценка показателей деформации, скорости деформации миокарда, ротации и скрученности ЛЖ представляет новый и интересный подход в определении его функции, в том числе при поражении коронарных артерий, и, в особенности, у лиц с исходными диссинхрониями, такими как ПБЛНПГ.

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

Литература

1. Sengupta P.P., Khandheria B.K., Korinek J. et al. Biphasic tissue Doppler waveforms during isovolumic phases are associated with asynchronous deformation of subendocardial and subepicardial layers. *J Appl Physiol* 2005;99:1104–1111.
2. Geerts L., Bovendeerd P., Nicolay K., Arts T. Characterization of the normal cardiac myofiber field in goat measured with MR-diffusion tensor imaging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H139–H145.
3. Hsu E.W., Henriquez C.S. Myocardial fiber orientation mapping using reduced encoding diffusion tensor imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 2001;3: 339–347.
4. Tseng W.Y., Reese T.G., Weisskoff R.M., et al. Myocardial fiber shortening in humans: initial results of MR imaging. *Radiology* 2000;216:128–139.
5. Rushmer R.F. Initial phase of ventricular systole: asynchronous contraction. *Am J Physiol* 1956;184:188–194.
6. Markhasin V.S., Solovyova O., Katsnelson L.B., et al. Mechano-electric interactions in heterogeneous myocardium: development of fundamental experimental and theoretical models. *Prog Biophys Mol Biol* 2003;82:207–220.
7. Ashikaga H., van der Spoel T.I., Coppola B.A., Omens J.H. Transmural myocardial mechanics during isovolumic contraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:202–11.
8. Auricchio A., Fantoni C., Regoli F., et al. Characterization of Left Ventricular Activation in Patients With Heart Failure and Left Bundle-Branch Block. *Circulation* 2004;109:1133–1139.
9. Bader H., Garrigue S., Lafitte S., et al. Intra left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:248–56: 3149–56.
10. Bax J.J., Gorcsan J. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1933–43.
11. Sanderson J.E. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy selection: fatally flawed or misjudged? *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1960–4.
12. Gorcsan J. III., Abraham T., Agler D.A., et al. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting—a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:191–213.
13. Hesse B., Diaz L.A., Snader C.E., et al. Complete bundle branch block as an independent predictor of all-cause mortality: report of 7,073 patients referred for nuclear exercise testing. *Am J Med* 2001;110:253–259.
14. Picano E. Stress echocardiography. 4-th ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2003.
15. Cortigiani L., Picano E., Vigna C., et al. Prognostic value of pharmacologic stress echocardiography-disease in patients with left bundle branch block. *Am J Med* 2001;110:361–369.
16. Ono S., Nohara R., Kambara H., et al. Regional myocardial perfusion and glucose metabolism in experimental left bundle branch block. *Circulation* 1992;85:1125–1131.
17. Geleijnse M.L., Vigna C., Kaspraks J.D., et al. Usefulness and limitations of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. A multicentre study. *Eur Heart J* 2000;21:1666–1673.

18. Vigna C., Stanislaw M., De Rito V., et al. Dipiridamole stress echocardiography vs dipiridamole ses-tamibiscintigraphy for diagnosing coronary artery disease in left bundle-branch block. *Chest* 2001;120:1534–1539.
19. Yu C.-M., Sanderson J.E., Marwick T.H., Oh J.K. Tissue Doppler Imaging. A New Prognosticator for Cardiovascular Diseases. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1903–1914.
20. Marwick T.H. Measurement of Strain and Strain Rate by Echocardiography. Ready for Prime Time? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1313–1327.
21. Sutherland G.R., Di S.G., Claus P., et al. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:788–802.
22. Park T.H., Nagueh S.F., Khoury D.S., et al. Impact of myocardial structure and function postinfarction on diastolic strain measurements: implications for assessment of myocardial viability *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H724–H731.
23. Reisner S.A., Lysyansky P., Agmon Y., et al. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:630–3.
24. Mottam P.M., Haluska B., Leano R., et al. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure *Circulation* 2004;110:558–565.
25. Leitman M., Lysyansky P., Sidenko S., et al. Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1021–1029.
26. Alharthi M.S., Jiamsripong P., Calleja A., et al. Selective echocardiographic analysis of epicardial and endocardial left ventricular rotational mechanics in an animal model of pericardial adhesions. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:357–62.
27. Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P., et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:277–313.
28. Kuznetsova T., Herbots L., Richart T., et al. Left ventricular strain and strain rate in a general population. *Eur Heart J* 2008;29:2014–23.
29. Sengupta P.P., Tajik A.J., Chandrasekaran K., Khandheria B.K. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:366–76.
30. Takeuchi M., Nakai H., Kokumai M., et al. Agerelated changes in left ventricular twist assessed by two-dimensional speckle-tracking imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1077–84.
31. Burns A.T., La G.A., Prior D.L., Macisaac A.I. Left ventricular untwisting is an important determinant of early diastolic function. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:709–16.
32. Weidemann F., Herrmann S., Stork S., et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation* 2009;120:577–84.
33. Mizushige K., Yao L., Noma T., et al. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model. *Circulation* 2000;101:899–907.
34. Marwick T.H., Leano R.L., Brown J., et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:80–4.
35. Jassaitte R., Dandel M., Lehmkühl H., Hetzer R. Prediction of short-term outcomes in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy referred for transplantation using standard echocardiography and strain imaging. *Transplant Proc* 2009;41:277–80.
36. Chan J., Hanekom L., Wong C., et al. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2026–33.
37. Becker M., Bilke E., Kuhl H., et al. Analysis of myocardial deformation based on pixel tracking in two dimensional echocardiographic images enables quantitative assessment of regional left ventricular function. *Heart* 2006;92:1102–8.
38. Marwick T.H. Stress echocardiography. *Heart* 2003; 89:113–8.
39. Hoffmann R., Marwick T.H., Poldermans D., et al. Refinements in stress echocardiographic techniques improve inter-institutional agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *Eur Heart J* 2002; 23: 821–9.
40. Kitting J.P., Wigstrom L., Strotmann J.M., Sutherland G.R. How accurate is visual assessment of synchronicity in myocardial motion? An in vitro study with computersimulated regional delay in myocardial motion: clinical implications for rest and stress echocardiography studies. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 698–705.
41. Amundsen B.H., Helle-Valle T., Edvardsen T., et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle-tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:789–93.
42. Antoni M.L., Mollema S.A., Delgado V., et al. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2010;31:1640–7.
43. Armstrong G., Pasquet A., Fukamachi K., et al. Use of peak systolic strain as an index of regional left ventricular function: comparison with tissue Doppler velocity during dobutamine stress and myocardial ischemia. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13: 731–7.
44. Urheim S., Edvardsen T., Torp H., et al. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000; 102: 1158–64.
45. Bjork I.C., Rozis E., Slordahl S.A., Marwick T.H. Incremental value of strain rate imaging to wall motion analysis for prediction of outcome in patients undergoing dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 2007;115: 1252–9.
46. Kukulski T., Jamal F., Herbots L., et al. Identification of acutely ischemic myocardium using ultrasonic strain measurements. A clinical study in patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 810–9.
47. Marwick T.H., Yu Ch-M., Sun J.P. *Myocardial Imaging: Tissue Doppler and Speckle Tracking*. Oxford: Blackwell Publishing; 2007.
48. Weidemann F., Dommke C., Bijnens B., et al. Defining the transmural of a chronic myocardial infarction by ultrasonic strain-rate imaging: implications for identifying intramural viability: an experimental study. *Circulation* 2003; 107: 883–8.
49. Weidemann F., Wacker C., Rauch A., et al. Sequential changes of myocardial function during acute myocardial infarction, in the early and chronic phase after coronary intervention described by ultrasonic strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 839–47.
50. Reant P., Labrousse L., Lafitte S., et al. Experimental validation of circumferential, longitudinal, and radial 2-dimensional strain during dobutamine stress echocardiography in ischemic conditions. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:149–57.
51. Notomi Y., Lysyansky P., Setser R.M., et al. Measurement of ventricular torsion by twodimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2034–41.
52. Marciniak M., Claus P., Streb W., et al. The quantification of dipyridamole induced changes in regional deformation in normal, stunned or infarcted myocardium as measured by strain and strain rate: an experimental study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008;24:365–76.
53. Voigt J.U., Exner B., Schmiedehausen K., et al. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation* 2003;107: 2120–6.
54. Stefani L., Toncelli L., Di TV., et al. Supernormal functional reserve of apical segments in elite soccer players: an ultrasound speckle tracking handgrip stress study. *Cardiovasc Ultrasound* 2008;6:14.
55. Fuchs E., Muller M.F., Oswald H., et al. Cardiac rotation and relaxation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 715–22.

Поступила: 25.09.2012
Принята в печать: 23.11.2012

ВТОРИЧНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: НАШИ ВОЗМОЖНОСТИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е.В. Филиппов*, С.С. Якушин

Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
390026, Рязань, ул. Стройкова, 96

Вторичная медикаментозная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: наши возможности в реальной клинической практике

Е.В. Филиппов*, С.С. Якушин

Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 390026, Рязань, ул. Стройкова, 96

Освещаются актуальные вопросы вторичной медикаментозной профилактики наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии, стабильной ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: вторичная профилактика, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца.

РФК 2012;8(6):788–797

Secondary pharmacological prevention of cardiovascular diseases: our ability in clinical practice

E.V. Filippov*, S.S. Yakushin

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov. Stroykova ul. 96, Ryazan, 390026 Russia

The most pressing issues of the secondary drug prevention of the most common cardiovascular diseases are focused. These are arterial hypertension, stable ischemic heart disease, chronic heart failure.

Key words: secondary prevention, arterial hypertension, chronic heart failure, ischemic heart disease.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(6):788–797

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dr.philippov@gmail.com

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения как развитых, так и особенно развивающихся стран. Количество пациентов с ССЗ в мире в настоящее время составляет приблизительно 100 миллионов человек, у 35 миллионов пациентов ежегодно развивается острый коронарный синдром или цереброваскулярное событие [1].

В Российской Федерации в 2010 г. было зарегистрировано 32435800 пациентов с ССЗ, из которых умерли 1151900 человек (рис. 1, 2) [2]. По сравнению с другими странами в России смертность от ССЗ остается одной из самых высоких.

Негативные данные статистики диктуют создание и внедрение в практику здравоохранения подходов, направленных не только на лечение, но и на профилактику ССЗ. Новый федеральный закон «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации» регламентирует профилактическое направление как приоритетный проект в нашей стране.

Хорошо известными стратегиями для профилактики ССЗ являются следующие: популяционная стратегия; стратегия высокого риска; стратегия вторичной профилактики [3]. При использовании любой из них необхо-

димы рекомендации по соблюдению основ здорового образа жизни: рационального питания, отказа от курения, оптимальной физической нагрузки, умеренного потребления алкоголя [3, 4]. Стратегия же вторичной профилактики, помимо раннего выявления и коррекции факторов риска, предполагает и медикаментозное лечение пациентов, уже имеющих ССЗ. Профилактические мероприятия в этой группе должны проводиться наиболее активно и быть направлены на предупреждение осложнений и смертельных исходов [5].

Появившиеся в последние годы лекарственные препараты могут значительно снизить риск смерти пациента при их регулярном приеме, однако до последнего времени частота использования этих препаратов в различных странах мира была неуточнена. Исследование PURE (2011), проводившееся в разных регионах мира, показало, что она может различаться до нескольких раз, несмотря на существующие единые стандарты. Так, например, частота назначения антиагрегантов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в Северной Америке и Европе составляла 55,4%, а в Китае — 15,5%, статинов — 56,7% и 2,0%, соответственно [1]. Те же тенденции сохраняются и при разделении стран по степени экономического развития (рис. 3). В отдельных работах приводятся и данные по РФ о недостаточном использовании медикаментозных препаратов для улучшения прогноза при кардиологической патологии [3]. Например, частота назначения статинов, по данным Российской части исследования ATP (Angina Treatment Pattern), была менее 30% [3].

Сведения об авторах:

Филиппов Евгений Владимирович — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии РязГМУ

Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

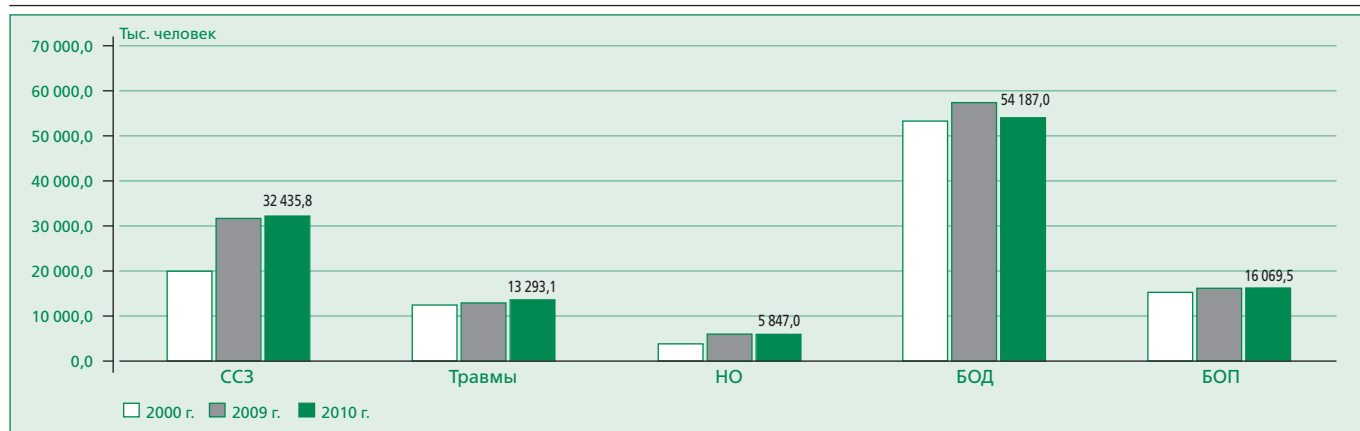


Рис. 1. Заболеваемость населения по основным классам болезней за 2010 г. [2]

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; Травмы — травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин; НО — новообразования; БОД — болезни органов дыхания; БОП — болезни органов пищеварения

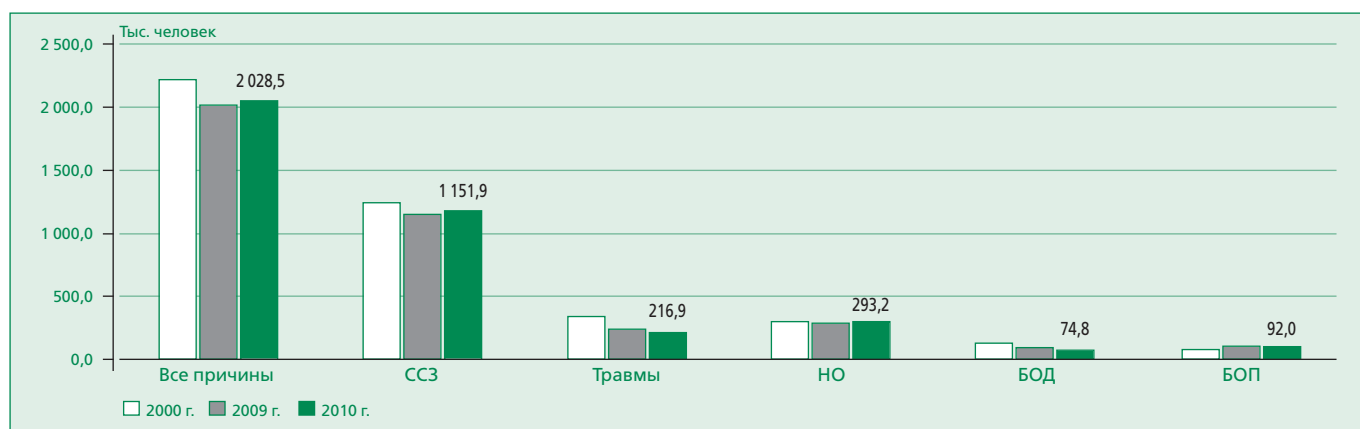


Рис. 2. Смертность населения по основным классам причин смерти за 2010 г. [2]

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; Травмы — травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин; НО — новообразования; БОД — болезни органов дыхания; БОП — болезни органов пищеварения

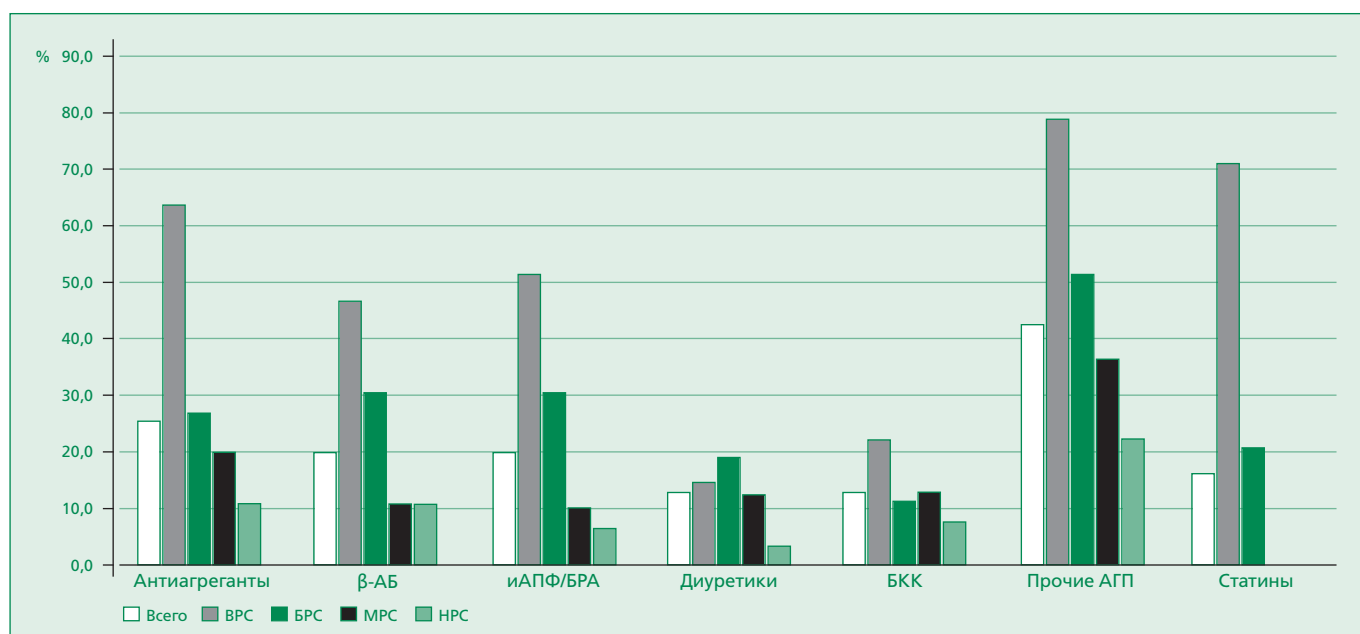


Рис. 3. Использование различных групп лекарственных препаратов у пациентов с доказанной ИБС в зависимости от экономического развития стран (адаптировано из [1], данные представлены в процентах)

ВРС — высоко-развитые страны; БРС — быстро развивающиеся страны; МРС — медленно развивающиеся страны; НРС — низко-развитые страны; β-АБ — бета-адреноблокаторы; иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина; БКК — блокаторы кальциевых каналов; АГП — антигипертензивные препараты

С другой стороны, уже на протяжении ряда лет существует выражение «лекарства, спасающие жизнь» (Life Saving Drug), появился термин «оптимальная медикаментозная терапия». Поэтому в данной работе нам хотелось акцентировать внимание на актуальных вопросах использования медикаментозной терапии в реальной клинической практике с целью вторичной профилактики ССЗ.

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных ССЗ заболеваний в мире. В последние десятилетия, благодаря клиническим исследованиям (КИ), показаны возможности эффективно-го медикаментозного лечения и профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при АГ. Среди всех лекарственных средств, используемых для лечения АГ, свою эффективность в профилактике осложнений и улучшении прогноза доказали ингибиторы АПФ (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), β -адреноблокаторы (β -АБ) и диуретики.

Ингибиторы АПФ

Многочисленные КИ показали значимые результаты эффективности ИАПФ в предотвращении сердечно-сосудистых катастроф [6]. Однако все они были получены в группе пациентов высокого риска. Кроме того, не все пациенты, включенные в эти исследования, имели АГ, либо при рандомизации ИАПФ/плацебо давались дополнительно к другим антигипертензивным препаратам (АГП). По результатам этих КИ создавались мета-анализы эффективности антигипертензивной терапии. Это привело к некоторому смещению результатов исследований. Так, например, рамиприл оказался эффективнее трандолаприла в профилактике сердечно-сосудистых событий [7,8]. Однако, в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) 28% пациентов получали липид-снижающие препараты, 39% — β -АБ и 76% — ацетилсалициловую кислоту (АСК), при этом абсолютный риск первичных исходов в группе плацебо составил 39,4 событий на 1000 пациенто-лет [7]. В КИ PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition) использование тех же групп препаратов уже составило 70%, 60% и 90%, соответственно, а абсолютный риск в группе плацебо был равен 21,1 событий на 1000 пациенто-лет [8]. Эти данные демонстрируют, как отбор пациентов и сопутствующая терапия могут существенно влиять на результаты исследований по эффективности ИАПФ. Тем не менее, в международные и российские Рекомендации по вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий при хронической ИБС входят рамиприл и периндоприл [по ре-

зультатам исследования EUROPA (European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease)]. Несколько мета-анализов показали, что ИАПФ эффективны в профилактике сердечно-сосудистых событий (в первую очередь — ИБС) независимо от уровня снижения АД, однако, это спорное утверждение [9]. Например, в КИ ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), где сравнивался рамиприл и телмисартан, было показано, что ИАПФ не имели никаких дополнительных преимуществ по снижению сердечно-сосудистых осложнений при сравнении с БРА, помимо снижения АД [10]. Также это исследование доказало, что нет значимого изменения количества ССО при использовании комбинации рамиприла и телмисартана, несмотря на немного большее снижение АД в этой группе пациентов.

В 2012 г. был опубликован мета-анализ (158998 пациентов), который показал, что прием ИАПФ ассоциируется с 10% снижением риска смерти от любых причин у пациентов с АГ по сравнению с другими группами антигипертензивных препаратов (β -АБ, антагонисты кальция, диуретики). В то же самое время БРА не продемонстрировали такого влияния на общую смертность ($p=0,036$) [11].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Большинство КИ проводились на пациентах высокого риска, где БРА добавлялись к стандартной терапии [10,12,13]. КИ LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study), MOSES (The Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nifedipine for Secondary Prevention), VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction) и другие доказали эффективность БРА в предотвращении ССО у пациентов с АГ [14–17]. КИ ONTARGET продемонстрировало, что БРА не хуже ИАПФ, а два плацебо-контролируемых КИ не выявило разницы между двумя группами препаратов, кроме влияния на снижение АД и переносимость [10,18].

Блокаторы кальциевых каналов (БКК)

КИ, проведенные в середине 90-х годов, продемонстрировали, что положительное влияние БКК на риск ССО сравнимо с другими антигипертензивными препаратами. В профилактике первого инсульта инициальная терапия БКК несколько лучше (но не значимо), чем терапия диуретиками, и не зависит от уровня снижения АД [9,19–21]. Исследование ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) показало, что в группе амлодипина центральное давление снижалось лучше, чем в группе атенолола [22], а снижение сердечно-сосудистой смертности составило 24%. Однако, несмотря на эти положительные эффекты БКК, их ис-

пользование ассоциируется с повышенным риском развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [9,19–21].

Диуретики и бета-адреноблокаторы

С начала 90-х годов было проведено огромное количество КИ и мета-анализов, которые доказали эффективность диуретиков и β -АБ в снижении АД и риска ССО. Среднее снижение риска развития инсульта в этих КИ составило $42 \pm 6\%$, в то время как риск ИБС снижался лишь на $14 \pm 5\%$ [23]. Это может быть связано с использованием «старых» препаратов в ранних КИ. Мета-анализ этих и последующих КИ показал, что применение диуретиков как инициальных препаратов для лечения АГ может увеличивать риск развития сахарного диабета, а использование β -АБ (особенно атенолола) у пациентов с АГ по сравнению с другими препаратами было значимо менее эффективным для профилактики большинства сердечно-сосудистых событий. Это привело к тому, что в последних Британских рекомендациях по лечению АГ β -АБ и диуретики стоят на последних ступенях терапии [24–26]. Однако исследования, завершившиеся в последнее время, показали, что диуретики снижают риск развития ХСН независимо от уровня снижения АД [27]. Таким образом, место диуретиков в терапии АГ видимо еще будет пересмотрено.

Комбинированная терапия

В настоящее время проведено небольшое количество КИ, целью которых было сравнение различных комбинаций антигипертензивных препаратов в отношении снижения риска ССО. Так, в исследовании ONTARGET комбинация рамиприла и телмисартана в полной дозе лучше снижала АД и не выигрывала по улучшению прогноза по сравнению с монотерапией, но при этом увеличивались количество нежелательных явлений и риск развития хронической болезни почек по сравнению с рамиприлом [10,13]. В исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMBination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) сравнивались комбинации «беназеприл+гидрохлортиазид» и «беназеприл+амлодипин» у пациентов высокого риска. Снижение АД в обеих группах было очень хорошим, но более выраженным в группе с амлодипином, где также отмечалось значимо меньше ССО [28]. Но остаются нерешенными вопросы, связано ли это с выбором диуретика, ИАПФ и/или выбором доз препаратов при планировании КИ, и как бы это повлияло на исходы.

КИ ASCOT продемонстрировало преимущество «новой» комбинации БКК и ИАПФ (амлодипин+периндоприл) по сравнению со «старой» — β -АБ и тиазидный диуретик (атенолол+бендрофлуметиазид). При

длительном приеме амлодипина с периндоприлом риск ССО снижался на 16%, инсульта — на 23%, смерти — на 11% [22].

Таким образом, достижение и удержание целевого АД с использованием доказанных медикаментозных средств в течение длительного времени у пациента с АГ будет способствовать снижению риска кардиоваскулярных осложнений.

Стабильная ишемическая болезнь сердца

ИБС является ведущей причиной смертности в экономически развитых и развивающихся странах. Так, в странах с высоким уровнем дохода ежегодно от ИБС погибает 1,42 млн человек [31], а затраты на лечение этого заболевания только в США составляют 165,4 млн долларов [24]. Это привело к тому, что огромное внимание уделяется не только лечению острых форм ИБС, но и их профилактике.

Поскольку стабильная ИБС составляет значительную часть среди всех форм ишемической болезни сердца [32], вторичная профилактика с использованием медикаментозной терапии направлена, прежде всего, на нее. Основной задачей профилактики в данном случае является предупреждение развития острого инфаркта миокарда (ОИМ), внезапной коронарной смерти, развития и прогрессирования ХСН.

Антиагреганты

Прием АСК пациентами со стабильной стенокардией позволяет снизить риск неблагоприятных исходов на 25%. В мета-анализе продемонстрировано снижение смертности и нефатальных сердечно-сосудистых событий не только у пациентов со стенокардией, но и с перенесенным ОИМ, инсультом, аорто-коронарным шунтированием, стентированием и периферическим атеросклерозом [33]. Так, КИ ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival), которое проводилось на пациентах с подтвержденным ОИМ (17187 человек), показало снижение ранней сердечно-сосудистой смертности на 11,8% (162,5 мг аспирина против плацебо) [34]. В ряде КИ было выявлено, что увеличение дозы АСК (более 75 мг/сут) не приводит к дополнительному снижению риска ССО, но повышает риск желудочно-кишечных кровотечений [35,36].

АТС-анализ (Antiplatelet Trialists' Collaboration analysis) продемонстрировал, что другие антиагреганты у пациентов со стабильной ИБС по сравнению с АСК не имеют дополнительных преимуществ [33]. Однако, исследование CAPRIE, включившее 19185 пациентов выявило, что клопидогрел оказался значимо лучше в предотвращении нефатального ОИМ [37]. Фармакоэкономический анализ четырех исследований показал, что возможно использование клопидогрела вместо АСК у пациентов с доказанной ИБС [38,39]. Это сделало

возможным включение клопидогрела в Девятые рекомендации по первичной и вторичной профилактике тромбоза наравне с АСК (IA класс) [40].

Комбинация АСК и клопидогрела также незначимо снижала риск ОИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у пациентов со стабильной ИБС по сравнению с только аспирином, [41]. Однако стратегия двойной антиагрегантной терапии, абсолютно оправданная при остром коронарном синдроме, коронарном шунтировании и т.д. [35] пока не нашла своего подтверждения при стабильной ИБС.

Согласно Российским Рекомендациям АСК следует принимать всем пациентам с ИБС. Рекомендуются низкие дозы — 75–100 мг/сут. Если у пациента имеется к нему резистентность или противопоказания, следует назначать клопидогрел [41]. В случае резистентности к клопидогрелу следует рассмотреть вопрос о назначении новых препаратов: ривароксабана, тикагрелора, празугрела, цилостазола (не все зарегистрированы в РФ и имеют зарегистрированное показание «стабильная ИБС»). Дипиридамол в профилактике ССО у пациентов со стабильной ИБС не используется. Это связано с его меньшей антиагрегантной активностью (по сравнению с аспирином) и «синдромом обкрадывания» [41].

Бета-адреноблокаторы

В ряде КИ была продемонстрирована эффективность β -АБ в уменьшении смертности в группе пациентов, перенесших ОИМ. По данным мета-анализа, снижение смертности в этой группе пациентов составило 23% [42]. Длительный прием β -АБ также уменьшает риск повторных ишемических событий. Перекрестные КИ доказали, что с увеличением дозы растет и эффективность данной группы препаратов, что связано не только с уменьшением частоты сердечных сокращений (ЧСС), но и с положительным влиянием на диастолическую и эндотелиальную функцию левого желудочка [42]. Данные регистров показывают, что назначение β -АБ всем пациентам, перенесшим первый ОИМ, ежегодно позволяет предотвращать 62000 повторных ОИМ и не менее 72000 смертей от ИБС в мире [43].

Ингибиторы АПФ

ИАПФ наиболее эффективны у пациентов с высоким риском ишемических событий. Использование ИАПФ у пациентов, перенесших ОИМ, снижает риск смерти на 7% в течение 30 дней, а у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) после ОИМ — на 26% [42]. Мета-анализ шести рандомизированных КИ показал, что при длительном применении этой группы препаратов риск ССО снижается на 22% [42,44], при этом наибольшая прогностическая эффективность показана при наличии систолической дисфункции или ХСН и при сахарном диабете. Также

доказана польза ИАПФ у пациентов с сахарным диабетом, даже в отсутствие дисфункции левого желудочка. У пациентов со стабильной ИБС из всех ИАПФ в первую очередь должны использоваться рамиприл (НОРЕ) и периндоприл (EUROPA) [42,45].

Статины

Использование статинов во вторичной профилактике ИБС позволяет снизить риск смерти на 30% (КИ 4S с симвастатином) [46]. Наибольшая польза этих препаратов была получена у пациентов с обструктивной ИБС [47]. Мета-анализ четырех крупных КИ показал, что агрессивная терапия статинами эффективнее в предотвращении ОИМ, инсульта или любого другого ССО, чем назначение стандартных доз этих препаратов [42]. Также по результатам КИ рекомендуется раннее назначение статинов у пациентов, перенесших ОИМ или реваскуляризацию [41,48]. Мета-анализ 26 КИ (170000 пациентов) со статинами не выявил связи между приемом этих препаратов и развитием злокачественных опухолей, также не было выявлено связи между уровнем снижения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и количеством опухолей [49]. По анализу стоимость–эффективность статины занимают одно из первых мест во вторичной профилактике ИБС [50].

Таким образом, статины необходимо назначать всем пациентам с ИБС, независимо от уровня холестерина в крови. Целевым уровнем общего холестерина является 4,0 ммоль/л, ХС ЛПНП — 1,8 ммоль/л (у пациентов высокого риска) [5,41].

Мета-анализ Gutierrez J. (2012) показал, что статины эффективны во вторичной профилактике ССО и у мужчин и у женщин. И если риск снижения кардиоваскулярных событий у мужчин и женщин одинаково достоверен, то риск инсульта и всех случаев смерти у женщин снижается незначимо (табл. 1) [51]. Это могло быть связано с тем, что количество женщин в мета-анализе не превышало 20%. Тем не менее, все существующие на сегодняшний день рекомендации поддерживают использование статинов у всех пациентов с ИБС, независимо от пола.

Также после опубликования данных КИ SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) взгляд на применение сим-

Табл. 1. Влияние приема статинов на исходы в зависимости от пола (отношение шансов (ОШ) при 95% доверительном интервале (ДИ)) [51]

Исходы	Мужчины	Женщины
Кардиоваскулярные события	0,82 (0,78–0,85)	0,81 (0,74–0,89)
Все случаи смерти	0,79 (0,72–0,87)	0,92 (0,76–1,13)
Инсульт	0,81 (0,72–0,92)	0,92 (0,76–1,10)

Табл. 2. Дозы симvastатина и риск рабдомиолиза (по данным КИ SEARCH) [52]

Статины	Использование (человеко-лет)	Подтвержденный рабдомиолиз (n)	Инцидентность на 100000 человеко-лет
Симвастатин <20 мг/сут	21 832	0	0
Симвастатин 20–39 мг/сут	75 082	4	5,3
Симвастатин 40–79 мг/сут	56 703	8	14,1
Симвастатин 80 и более мг/сут	16 876	1	64,8
Все дозировки	170 605	23	13,5
Другие статины	116 540	6	5,2
Все статины	286 756	29	10,1

вастатина изменился (табл. 2). По результатам этого исследования FDA выпустило ограничение по его использованию в дозе, превышающей 40 мг/сут из-за высокого риска рабдомиолиза и миопатий. В случае если не удастся добиться целевых уровней холестерина на дозе симвастатина 40 мг/сут, рекомендовано перевести пациента на другой препарат (аторвастатин или розувастатин) [52,53].

Таким образом, использование вышеперечисленных четырех классов медикаментозных средств уже на протяжении более шести лет является доказанным с позиций вторичной профилактики при стабильной стенокардии, тем не менее, частота использования, длительность назначения и дозировки β -АБ, статинов, и, в меньшей степени ИАПФ, остаются в РФ не на должном уровне, что не позволяет говорить об оптимальной медикаментозной терапии, соответственно, и о вторичной профилактике при данном состоянии.

Хроническая сердечная недостаточность

ХСН, в отличие от большинства ССЗ, становится все более распространенной, особенно у пожилых пациентов. В настоящее время количество пациентов с ХСН составляет 6,5 млн пациентов в Европе, 5 млн – в США, 2,4 млн – в Японии. Ежегодно во всем мире регистрируют 1 млн новых случаев ХСН. Только в США госпитализируется 1 млн пациентов в год. Каждый третий из этой группы имеет повторную госпитализацию в течение 90 дней после выписки из стационара [42].

В России, по данным исследования ЭПОХА-ХСН, страдают ХСН 7,9 млн человек, из них терминальную стадию заболевания имеют 2,4 млн пациентов. В результате 10-летнего наблюдения за популяцией обнаружено, что распространенность ХСН в популяции растет в среднем на 1,2 человека на 1000 населения в год [54].

К пациентам высокого риска развития ХСН относят пациентов с АГ, ИБС, сахарным диабетом, семейным анамнезом кардиомиопатий, ожирением, использующих кардиотоксины (например, доксирубицин) [31,41,42].

За последние 40 лет терапия ХСН значительно эволюционировала, и в настоящее время определен спи-

сок лекарственных препаратов, способных улучшить прогноз пациентов с этой тяжелой патологией[54].

Ингибиторы АПФ

Появление ИАПФ в кардиологической практике позволило значительно снизить смертность пациентов от ХСН. За счет вазодилатации и нейрогуморальных эффектов ИАПФ не только положительно влияют на прогноз, но и позволяют улучшить клиническое состояние пациентов, переносимость физических нагрузок, а также снизить количество госпитализаций по причине декомпенсации ХСН. Первым КИ, доказавшим влияние ИАПФ на смертность, стало КИ CONSENSUS (Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) с эналаприлом. Через 6 мес общая смертность в группе лечения (по сравнению с группой плацебо) снизилась на 27% [29]. При сравнении различных доз ИАПФ у пациентов с ХСН в ходе КИ ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) с лизиноприлом было выявлено, что комбинированная конечная точка (общая смертность+госпитализация по любой причине) была ниже в группе высоких доз препарата, снижение относительного риска составило 0,88 ($p=0,002$) [41,54].

ИАПФ должны получать все пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ и после перенесенного инфаркта миокарда. ИАПФ доказали свою эффективность в профилактике ХСН у пациентов высокого риска с ИБС, сахарным диабетом, АГ. При этом дозировки ИАПФ должны быть оттитрованы до максимально переносимых доз. От 10 до 20% пациентов имеют нежелательные явления при приеме этой группы препаратов, наиболее частый побочный эффект – кашель. Тогда ИАПФ должен быть заменен на БРА. ИАПФ должны быть назначены всем пациентам с ХСН, не имеющим противопоказаний в целевых дозах [54].

Бета-адреноблокаторы

Добавление β -АБ к ИАПФ и диуретикам позволяет значительно снизить смертность у пациентов с ХСН. Первые доказательства эффективности β -АБ были получены в 1979 г. [29]. При добавлении этой группы препара-

Табл. 3. Риск развития злокачественных опухолей в зависимости от группы препаратов (адаптировано из [55])

Группа	Доля опухолей (%)	ОШ	Опухоль–связанные смерти (%)	ОШ
Плацебо	2,02	1,00	1,32	1,00
БРА	2,04	1,01	1,33	1,00
ИАПФ	2,03	1,00	1,25	0,95
β-АБ	1,97	0,97	1,23	0,93
БКК	2,11	1,05	1,27	0,96
Диуретики	2,02	1,00	1,30	0,98
ИАПФ+БРА	2,30	1,14	1,45	1,10
Другие	1,95	0,97	1,43	1,08

ОШ – отношение шансов; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; β-АБ – бета-адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов

тов к дигоксину и диуретикам у пациентов с дилатационной кардиомиопатией выживаемость за трехлетний период возрастала и составила 52% (в группе плацебо – 10%). В дальнейшем КИ CIBIS II, MERIT-HF, COMET, COPERNICUS подтвердили эффективность бисопролола, карведилола и метопролола сукцината в предотвращении неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН [27].

Бета-адреноблокаторы должны получать пациенты со сниженной ФВ ЛЖ. Сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких и периферический атеросклероз не являются абсолютным противопоказанием к использованию β-АБ у пациентов с ХСН. Кроме того, β-АБ могут использоваться у пациентов с ХСН 4 ФК, они назначаются при выписке из стационара или в поликлинике, когда состояние пациента стабильное. β-АБ и ИАПФ должны быть назначены всем пациентам с ХСН [3,27,41,54].

Блокаторы рецепторов ангиотензина

В ряде ранних КИ было показано, что БРА превосходят ИАПФ по влиянию на конечные точки [54]. Однако последующие исследования данное преимущество не подтвердили. Так, например, в последних Европейских Рекомендациях по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности БРА рекомендованы всем пациентам с ФВ ЛЖ<40% и непереносимостью ИАПФ из-за кашля с целью уменьшения риска госпитализации и преждевременной смерти (класс I, уровень A), а также пациентам с ФВ ЛЖ<40%, симптомами ХСН 2–4 ФК и непереносимостью антагонистов рецепторов альдостерона с целью уменьшения риска госпитализаций, несмотря на лечение ИАПФ (класс I, уровень A) [27]. Из всех БРА, как наиболее исследованные, рекомендуются валсартан (Val-HeFT, VALIANT), кандесартан (CHARM Alternative, CHARM Added) и лозартан (ELITE, HEAAL, OPTIMAAL) [27].

Добавление БРА к ИАПФ способно несколько улучшить прогноз пациентов, однако, при этом может воз-

растать риск развития онкологических заболеваний (табл. 3) [55]. В настоящий момент это является предметом дискуссии, так как целый ряд КИ доказал отсутствие канцерогенного эффекта у БРА при их длительном регулярном приеме [27].

Диуретики

Больших КИ, изучающих влияние диуретиков на выживаемость пациентов с ХСН, не проводилось. Одним из небольших исследований было КИ TORIC (TORasemide In Congestive Heart Failure Study), включившее 1377 пациентов с застойной ХСН, которое показало, что применение торасемида (778 человек) по сравнению с другими диуретиками (фуросемид – 527 человек, остальные диуретики – 72) значительно снижало общую и сердечно-сосудистую смертность. Поэтому эта группа препаратов используется как обязательная для лечения застойной ХСН [56]. Применение диуретиков приводит к быстрому исчезновению одышки и улучшению переносимости физической нагрузки [27,54].

Антагонисты рецепторов альдостерона

Добавление антагонистов альдостерона к стандартной терапии позволяет снизить смертность у пациентов с застойной ХСН. Так, добавление спиронолактона к ИАПФ, диуретикам и дигоксину у пациентов 3–4 ФК и ФВ ЛЖ <35% (КИ RALES) позволило снизить риск смерти на 70% (смертность в группе спиронолактона – 34,6%, плацебо – 45,9%). В КИ EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure), включившем 2737 пациентов с ХСН 2 ФК и ФВ ЛЖ<30%, в группе эплеренона было достигнуто снижение смертности от сердечно-сосудистых причин в течение 21 мес наблюдения на 24% по сравнению с плацебо [27,41,54].

Таким образом, антагонисты альдостерона принадлежат к основной группе препаратов для лечения и улучшения прогноза при ХСН и назначаются пациентам с выраженной ХСН (2–4 ФК) и недавно перенесенным

ОИМ, либо имеющим дисфункцию ЛЖ (ФВ < 35%) или сахарный диабет (класс I, уровень A) [54].

Сердечные гликозиды

Дигоксин является нейрогормональным препаратом, ингибирующим натрий-калиевую АТФазу. В кардиомиоцитах эта ингибция приводит к увеличению сократимости, в ЦНС — к снижению симпатического ответа, в почках — к снижению выброса ренина. Ряд КИ (в т.ч. DIG) продемонстрировал снижение частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН при назначении дигоксина [57,58]. Такого же влияния данного препарата на выживаемость доказать не удалось.

В настоящее время дигоксин должен использоваться только у пациентов с синусовым ритмом и ФВ ЛЖ <45% на фоне приема стандартной лекарственной терапии (класс IIb, уровень B) или у пациентов с фибрилляцией предсердий с целью урежения ЧСС как альтернативный вариант β-АБ (класс I, уровень A) [54].

Ивабрадин

Еще одним направлением в лечении пациентов с ХСН является уменьшение ЧСС. В КИ SHIFT (Ivabradine and outcomes in chronic heart failure), где изучался ивабрадин у пациентов с ХСН 2–4 ФК, было показано, что количество госпитализаций при его приеме снижается на 26%; также препарат улучшал функцию левого желудочка и качество жизни [59].

Ивабрадин внесен в новые Европейские Рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2012) как рекомендованный (IIa, B) пациентам с синусовым ритмом, ФВ ЛЖ ≤ 35% и ЧСС ≥ 70 ударов в минуту, несмотря на терапию β-АБ, ИАПФ и антагонистами рецепторов альдостерона [27].

Омега-3-полиненасыщенные кислоты (ПНЖК)

Первым КИ, доказавшим положительное влияние на прогноз ПНЖК у пациентов с ХСН, было КИ GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca — Heart Failure study). В КИ было включено 6975 пациентов с ХСН 2–4 ФК и ФВ ЛЖ <40%. После коррекции по ковариатам было выявлено достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций на 10% и 7%, соответственно.

В новых рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности ПНЖК могут быть назначены с целью снижения риска смерти и кардиоваскулярной госпитализации пациентам, принимающим ИАПФ/БРА, β-АБ и антагонисты

альдостерона (IIb класс, уровень доказательности B) [27].

Новые лекарственные препараты во вторичной профилактике ХСН

Учитывая положительные эффекты нейрогормональной блокады на течение ХСН и исходы, предпринимаются попытки использования новых групп лекарственных препаратов (прямых ингибиторов ренина, ингибиторов вазопептидаз, ингибиторов неприлизина и антагонистов вазопрессиновых рецепторов) в лечении ХСН.

КИ ALOFT (Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment) показало положительное влияние прямого ингибитора ренина алискирена на снижение уровня натрий-уретического пептида, однако, в КИ ASPIRE (Aliskiren Study in Post-MI Patients to Reduce Remodeling) не удалось доказать, что использование этого препарата влияет на ремоделирование ЛЖ. В настоящее время идут КИ, призванные ответить на вопрос, как влияет алискирен на конечные точки — он один и при совместном использовании с ИАПФ [62].

В КИ EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan) с толваптаном (антагонист вазопрессиновых рецепторов) было показано, что в течение 60 дней этот препарат улучшал клиническое состояние пациента, но не влиял на сердечно-сосудистую и общую смертность и количество госпитализаций [63].

В небольших КИ (45 пациентов) показано положительное влияние силденафила на клиническое состояние пациентов, гемодинамику, ремоделирование левого желудочка и качество жизни. В настоящее время проходит КИ RELAX (Evaluating the Effectiveness of Sildenafil at Improving Health Outcomes and Exercise Ability in People With Diastolic Heart Failure), где изучается влияние силденафила на диастолическую дисфункцию левого желудочка [64].

Комбинированная терапия ХСН

Само по себе лечение ХСН предполагает использование только комбинированной терапии (подавляющему большинству пациентов, как минимум, должны быть назначены ИАПФ и β-АБ). На фоне ее применения врач вправе ожидать снижения риска смерти у пациента в течение 2 лет. Данные, полученные из регистра IMPROVE-HF, показали, что использование только ИАПФ и β-АБ у пациентов с ХСН за 24 мес снизило риск смерти на 63% (табл. 4 и 5) [65].

Следует отметить, что не только прием лекарственных препаратов, но и обучение пациента играет важную роль в профилактике при ХСН. Образовательные программы для пациентов могут снизить

Табл. 4. Влияние лекарственных препаратов на смертность в течение 24 мес (IMPROVE-HF, адаптировано из [65])

Терапия	ОШ (95% ДИ)
ИАПФ/БРА	0,56 (0,47–0,67)
β-АБ	0,42 (0,34–0,52)
Антагонисты альдостерона	1,05 (0,74–1,51)
Антикоагулянты при ФП	0,73 (0,57–0,95)
Обучение при ХСН	0,73 (0,62–0,85)

риск неблагоприятных исходов на 27% [65]. Российская образовательная программа ШАНС продемонстрировала достоверное уменьшение количества повторных госпитализаций из-за декомпенсации ХСН и снижение смертности больных с 13% до 8,3% ($p=0,044$) [54].

Заключение

Подводя некоторые итоги по применению лекарственных препаратов для вторичной профилактики при основных ССЗ, также необходимо обратить внимание на следующие моменты. Кроме выбора группы лекарственных средств и, собственно, лекарственного препарата, для улучшения прогноза при ССЗ большое значение имеет:

- использование оптимальных дозировок для достижения целевых уровней АД, холестерина, ЧСС и других показателей;
- длительность, а, точнее, постоянство медикаментозной терапии (без перерывов и «лекарственных каникул»);
- комбинированная лекарственная терапия с учетом наличия сопутствующей кардиологической и другой коморбидной патологии;

Табл. 5. Кумулятивный эффект комбинированной терапии ХСН в течение 24 мес (IMPROVE-HF, адаптировано из [65])

Терапия	ОШ (95% ДИ)	p
β-АБ	0,61 (0,51–0,72)	<0,0001
β-АБ + ИАПФ	0,37 (0,29–0,46)	<0,0001
β-АБ + ИАПФ + ИКД	0,24 (0,19–0,32)	<0,0001
β-АБ + ИАПФ + ИКД + обучение при ХСН	0,19 (0,14–0,25)	0,0038
β-АБ + ИАПФ + ИКД + обучение при ХСН + антикоагулянты при ФП	0,17 (0,12–0,23)	0,1388
β-АБ + ИАПФ + ИКД + обучение при ХСН + антикоагулянты при ФП + РСТ	0,19 (0,13–0,28)	0,1208

ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор;
РСТ – ресинхронизирующая терапия

- отсутствие «резистентности» у врача и повышение приверженности пациента к медикаментозной терапии с широким использованием образовательных программ, которые пока недоступны основной массе кардиологических больных.

Только с учетом использования данных подходов оптимальной медикаментозной терапии на практике можно будет говорить об эффективной вторичной медикаментозной профилактике при ССЗ. Таким образом, использование лекарственных препаратов с доказанной эффективностью во вторичной профилактике ССЗ позволит снизить риск смерти пациентов, увеличить их выживаемость, а также избежать многих ССО, что, в конечном итоге, приведет к снижению затрат на здравоохранение.

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

Литература

1. 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):1231–43.
2. Russian statistical year 2011: Statistical Yearbook. Moscow: Rosstat; 2011. Russian (Российский статистический ежегодник 2011: Статистический сборник. М.: Росстат; 2011).
3. Oganov R.G., Shal'nova S.A., Kalinina A.M. Prevention of cardiovascular disease: a guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Russian (Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009).
4. Yakushin S.S., Filippov E.V. Prevention of cardiovascular disease: a course on healthy lifestyle. *Vrach* 2011; 9(21):2–7. Russian (Якушин С.С., Филиппов Е.В. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: курс на здоровый образ жизни. Врач 2011; 9(21):2–7).
5. National guidelines for cardiovascular prevention. *Kardiovaskuljarnaja Terapija 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. Remuzzi G., Ruggenenti P. Overview of randomised trials of ACE inhibitors. *Lancet* 2006; 368(9535):555–556.
7. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3):145–53.
8. Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E. et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351(20):2058–68.
9. Elliott W.J., Jonsson M.C., Black H.R. Management of hypertension: is it the pressure or the drug? *Circulation* 2006; 113:2754–2774.
10. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358(15):1547–59.
11. van Vark L.C., Bertrand M., Akkerhuis K.M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: A meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33(16):2088–97.
12. Yusuf S., Teo K., Anderson C. et al. Telmisartan Randomised Assessment in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators: Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9644):1174–83.
13. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L. et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359(12):1225–37.
14. Dahlöf B., Devereux R., de Faire U. et al. The Losartan Intervention For Endpoint reduction in LIFE in Hypertension study: rationale, design, and methods. *Am J Hypertens* 1997; 10(7 Pt 1):705–13.
15. Schrader J., Lüders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nifedipine for secondary prevention. *Stroke* 2005; 36(6):1218–26.

16. Katanuki H., Hagiwara N., Hosoda S. et al. Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). *Eur Heart J* 2009; 30(10):1203–12.
17. Suzuki H., Kanno Y. Effects of candesartan on cardiovascular outcomes in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res* 2005; 28(4):307–14.
18. Mann J.E., Schmieder R.E., McQueen E.F. et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9638):547–53.
19. Staessen J.A., Wang J.G., Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358(9290):1305–15.
20. Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46(2):386–92.
21. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362(9395):1527–35.
22. 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 as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489):895–906.
23. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335(8693):827–38.
24. Elliott W.J., Meier P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369(9557):201–7.
25. Bangalore S., Messerli F.H., Kostis J.B., Pepine C.J. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(7):563–72.
26. NICE clinical guideline 127. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. Available at: <http://publications.nice.org.uk/hypertension-cg127>. Date of access: 14.05.2012.
27. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. Acute and Chronic Heart Failure 2012. ESC Clinical Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2012;33;1787–1847.
28. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359(23):2417–28.
29. Blumenthal R.S., Foody J.A., Wong N.D. et al. Preventive cardiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease: 1st ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2011.
30. The top 10 causes of death. Fact sheet of WHO №310. June 2011. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/index.html>. Date of access: 14.05.2012.
31. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. AHA Statistical Update. Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125(1):e2–e220.
32. National guidelines for the diagnosis and treatment of stable angina. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika* 2008; 7(6) suppl 4: 1–45. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная ТерAPIя и Профилактика 2008; 7(6) Приложение 4: 1–45).
33. 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(7329):71–86.
34. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. 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; 2(8607):349–60.
35. 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. *Eur Heart J* 2011; 32:2999–3054.
36. Mehta S.R., Tanguay J.F., Eikelboom J.W. et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376(9748):1233–43.
37. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996; 348(9038):1329–39.
38. Sarasin F.P., Gaspoz J.M., Bounameaux H. Cost-effectiveness of new antiplatelet regimens used as secondary prevention of stroke or transient ischemic attack. *Arch Intern Med* 2000; 160(18):2773–8.
39. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354(16):1706–17.
40. Vandvik P.O., Lincoff A.M., Gore J.M. et al. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141 (2 suppl): e637S–e668S.
41. The draft of National Guidelines on the efficacy and safety of drug therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. <http://scardio.ru/recommendations/approved00349/default.asp>. Date of access: 14.05.2012. Russian (Национальные рекомендации по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Проект рекомендаций. <http://scardio.ru/recommendations/approved00349/default.asp>. Дата доступа: 14.05.2012).
42. Bonow R.O., Mann D.L., Zipes D.P., Libby P. eds. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine: 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011.
43. Phillips K.A., Shlipak M.G., Coxson P. et al. Health and economic benefits of increased beta-blocker use following myocardial infarction. *JAMA* 2000; 284(21):2748–54.
44. Tokmakova M., Solomon S.D. Inhibiting the renin-angiotensin system in myocardial infarction and heart failure: Lessons from SAVE, VALIANT and CHARM, and other clinical trials. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21(4):268–72.
45. Baker W.L., Coleman C.I., Kluger J. et al. Systematic review: Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Intern Med* 2009; 151(12):861–71.
46. Cram J., Jespersen J. et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344(8934):1383–9.
47. Arnold S.V., Spertus J.A., Tang F. et al. Statin use in outpatients with obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2011; 124(22):2405–10.
48. Sever P.S., Chang C.L., Gupta A.K. et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the UK. *Eur Heart J* 2011; 32(20):2525–32.
49. Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. Safety of statin therapy: meta-analysis of data on cancer from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753):1670–81.
50. Mihaylova B., Briggs A., Armitage J. et al. Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20,536 people. *BMJ* 2006; 333(7579):1145.
51. Gutierrez J., Ramirez G., Rundek T., Sacco R.L. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events. A sex-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012; 172(12):909–19.
52. Floyd J.S., Keckebert S.R., Weiss S.R. et al. Use of administrative data to estimate the incidence of statin-related rhabdomyolysis. *JAMA* 2012; 307(15):1580–2.
53. Egan A., Colman E. Weighing the Benefits of High-Dose Simvastatin against the Risk of Myopathy. *N Engl J Med* 2011; 365(4):285–7.
54. National guidelines on the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Serdchnaja Nedostatochnost'* 2010; 11(57):3–62. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная Недостаточность 2010; 11(57): 3–62).
55. Largent J., Bernstein L. et al. Hypertension, antihypertensive medication use, and breast cancer risk in the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes Control* 2010; 21(10):1615–24.
56. Cosina J., Diezb J. et al. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4(4):507–13.
57. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336(8):525–33.
58. Hood W.B., Dans A.L., Guyatt G.H. et al. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2004; 10(2):155–64.
59. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376(9744):875–85.
60. Kromhout D., Giltay E.J., Geleijnse J.M. et al. N-3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2010; 363(21):2015–26.
61. Bosch J., Gerstein H.C., Dagenais G.R. et al. N-3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Patients with Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4):309–18.
62. Sidik N.P., Solomon S.D., Latini R. et al. Effect of aliskiren in patients with heart failure according to background dose of ACE inhibitor: a retrospective analysis of the Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011; 25(4):315–21.
63. Konstam M.A., Gheorghiade M., Burnett J.C. et al. Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure. The EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297(12):1319–31.
64. Evaluating the Effectiveness of Sildenafil in Improving Health Outcomes and Exercise Ability in People With Diastolic Heart Failure (The RELAX Study). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00763867>. Date of access: 19.11.2012.
65. Fonarow G.C., Albert N.M., Curtis A.B. et al. Incremental reduction in the risk of death associated with use of guideline-recommended therapies in patients with heart failure: a nested case-control analysis of IMPROVE HF. *J Am Heart Assoc* 2012; 1(1):16–26.

Поступила: 03.09.2012

Принята в печать: 08.10.2012

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ФОКУС НА МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТ

О.Д. Остроумова*, Г.Н. Щукина, В.М. Фомина

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова.
127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

Лечение хронической сердечной недостаточности: фокус на метопролола сукцинат

О.Д. Остроумова*, Г.Н. Щукина, В.М. Фомина

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. 127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

Освещаются преимущества применения метопролола сукцината при лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В качестве основной доказательной базы взяты результаты исследования MERIT-HF. Рассматриваются особенности применения метопролола сукцината при лечении различных категорий пациентов с ХСН (женщины, пожилые, тяжелое течение ХСН, ХСН с сопутствующими артериальной гипертензией или сахарным диабетом).

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, метопролола сукцинат, хроническая сердечная недостаточность.

РФК 2012;8(6):798-803

Treatment of chronic heart failure: focus on metoprolol succinate

O.D. Ostroumova*, G.N. Shchukina, V.M. Fomina

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

Advantages of metoprolol succinate in patients with chronic heart failure (CHF) are covered. Results of MERIT-HF study are taken as the main evidences. Patterns of the metoprolol succinate use in the treatment of different categories of patients with CHF (women, the elderly, severe CHF forms, CHF with concomitant hypertension or diabetes) are considered.

Key words: beta-blockers, metoprolol succinate, chronic heart failure.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(6):798-803

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

Введение

Бета-адреноблокаторы (β -АБ) относятся к основным средствам для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), эффект которых доказан, сомнений не вызывает, и которые рекомендованы именно для лечения ХСН (степень доказанности А). В Российских Рекомендациях по диагностике и лечению ХСН упомянуты 3 β -АБ, в том числе — метопролола сукцинат, которые показали снижение риска смерти больных ХСН, а также риска внезапной смерти, смерти от прогрессирования ХСН и снижение частоты госпитализации [1]. В 2012 г. приняты новые Европейские Рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, в которых сказано, что β -АБ рекомендованы в добавлении к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или к антагонистам рецепторов к ангиотензину II (АРА), в случае непереносимости ингибиторов АПФ, всем больным с систолической ХСН II–IV ФК с фракцией выброса (ФВ) <40%.

Метопролола сукцинат: MERIT-HF

Эффективность метопролола сукцината для лечения больных ХСН выявлена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) [2]. Данное исследование было посвящено изучению эффективности метопролола сукцината CR/XL

у пациентов с ХСН II–IV ФК по NYHA и ФВ <40%. Был включен 3991 пациент, из которых 1926 пациентов госпитализированы по поводу инфаркта миокарда (ИМ). Средняя ФВ составила 28%. Большинство больных получали сопутствующую терапию диуретиками, ингибиторами АПФ и дигоксином. Период наблюдения составил 1 год. Пациенты были рандомизированы в группу метопролола сукцината CR/XL, либо плацебо. Начальная доза метопролола сукцината CR/XL составляла 12,5–25 мг/сут. В течение 6 нед дозу препарата увеличивали до 100 мг/сут, а в последующем — до 200 мг/сут при условии компенсированной гемодинамики (к концу исследования доза фуросемида варьировалась в среднем от 60 до 100 мг/сут). Исследование MERIT-HF было прекращено досрочно, когда стало ясно, что в группе активной терапии смертность значительно ниже, чем в группе плацебо. В группе метопролола сукцината CR/XL общая смертность снизилась на 34% ($p=0,0062$), а внезапная смерть — на 41% ($p=0,002$). Результаты исследования: снижение общей смертности — на 34%, внезапной — на 41%, от прогрессирования ХСН — на 49%. Единая конечная точка — общая смертность/госпитализация по поводу прогрессирования сердечной недостаточности уменьшилась на 31% ($p<0,001$), а сердечная смерть/нефатальный ИМ — на 39% ($p<0,001$). Эффективность метопролола сукцината CR/XL не зависела от этиологии ХСН (ишемическая или неишемическая), возраста больных, наличия артериальной гипертензии (АГ) или сахарного диабета. Несколько большая эффективность метопролола сукцината CR/XL была отмечена у больных ХСН III и IV ФК по сравнению с больными ХСН II ФК по классификации NYHA [2,3].

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Щукина Галина Николаевна — к.м.н., доцент той же кафедры

Фомина Вера Михайловна — к.м.н., доцент той же кафедры

Проведенные ранее популяционные исследования, и, в частности, Фрамингемское исследование наглядно продемонстрировали, что реально существуют различия в заболеваемости и выживаемости пациентов разных групп. Это и разная выживаемость у мужчин и женщин, и различия в возрасте и тяжести течения основного заболевания, выраженности сопутствующей патологии. Кроме того, большое значение приобретает и доза лекарственного препарата, достигнутая в ходе лечения, а также зависимость эффекта лечения от достигнутой дозы. Таким образом, актуальным представляется вопрос об эффективности β -АБ у пациентов с ХСН в зависимости от пола (особенно у женщин), возраста, с различной тяжестью течения ХСН, при наличии сопутствующей патологии, при использовании разных доз препарата.

Влияние метопролола сукцината на течение хронической сердечной недостаточности у женщин

Распространенность ХСН среди мужчин выше, чем среди женщин в возрастной группе до 60 лет. Однако за счет большей продолжительности жизни число женщин, имеющих ХСН, в 2,6 раза превосходит число мужчин (72% против 28%). В исследовании MERIT-HF ($n=3093$) было включено 898 женщин. Обращает на себя внимание тот факт, что женщины были старше (65 лет; $p<0,001$), с более тяжелым течением застойной сердечной недостаточности (более тяжелый функциональный класс, чаще встречались АГ, сахарный диабет, но несколько выше была ФВ), однако среди женщин было меньше курильщиков, пациенток с ишемической болезнью сердца (ИБС) и фибрилляцией предсердий [2].

Терапия метопрололом CR/XL в сравнении с плацебо у женщин снижала риск развития госпитализации на 19% ($p=0,044$); госпитализации по причине сердечно-сосудистых заболеваний — на 29% ($p=0,013$); госпитализаций по причине прогрессии ХСН — на 42% ($p=0,021$). Значимого различия во влиянии на первичную конечную точку (смертность) получено не было. Главный итог — снижение риска развития комбинированной конечной точки (смерть+госпитализа-

ция по причине прогрессии ХСН) на 21% ($p=0,044$) [2].

Лечение метопрололом CR/XL женщин с тяжелой ХСН также привело к снижению числа госпитализаций, однако наибольшего эффекта удалось достичь во влиянии на комбинированную конечную точку — снижение риска на 63% ($p=0,0008$) [2].

Среди мужчин терапия метопрололом CR/XL привела к снижению риска госпитализации на 10% ($p=0,044$); сердечно-сосудистой госпитализации на 14% ($p=0,005$), а госпитализации по причине прогрессии ХСН — на 18% ($p=0,0001$). Применение метопролола CR/XL среди мужчин продемонстрировало значимое снижение общей смертности на 7,3% против 12% ($p=0,0001$), сердечно-сосудистой смертности — на 172% против 101% ($p<0,0001$), смертности по причине прогрессии ХСН — на 48% против 25% ($p=0,006$) и внезапной смерти — на 114% против 62% ($p=0,0001$). Во влиянии на комбинированную конечную точку (смерть+госпитализация по причине прогрессии ХСН) применение метопролола CR/XL у мужчин оказывало несколько меньшее влияние, чем у женщин — снижение риска на 18% ($p=0,0011$).

Среди мужчин с тяжелой ХСН также было отмечено влияние терапии метопрололом CR/XL на конечные точки исследования: снижение риска наступления госпитализации на 20% ($p=0,04$), госпитализации от сердечно-сосудистых причин — на 25% ($p=0,01$), по причине прогрессии ХСН — на 35% ($p=0,01$). Основное отличие в том, что в сравнении с плацебо применение метопролола CR/XL у мужчин привело к значимому снижению общей смертности на 40% ($p=0,015$), сердечно-сосудистой — на 45% ($p=0,007$), по причине прогрессии ХСН — на 50% ($p=0,056$) и внезапной смерти — на 48% ($p=0,025$) (табл. 1) [2].

При сравнении мужчин и женщин, получавших в исследовании плацебо, оказалось, что принадлежность к женскому полу приводит к снижению риска смерти на фоне сопутствующей терапии ингибиторами АПФ и диуретиками на 37% ($p=0,015$). Подобное сравнение среди пациентов, получавших терапию метопрололом CR/XL, не дало значимых различий. Следовательно, терапия ХСН метопролола сукцинатом эффективна у лиц обоего пола.

Таблица 1. Влияние терапии метопрололом CR/XL на конечные точки исследования в зависимости от пола пациентов [2]

Конечная точка	Снижение риска в зависимости от пола		p мужчины/женщины
	мужчины/плацебо	женщины/плацебо	
Госпитализации	19%	10%	0,044/0,044
Госпитализации по причине сердечно-сосудистых заболеваний	29%	14%	0,013/0,005
Госпитализации по причине прогрессии ХСН	42%	18%	0,021/0,0001
Смерть+госпитализации по причине прогрессии ХСН	21%	18%	0,044/0,0011

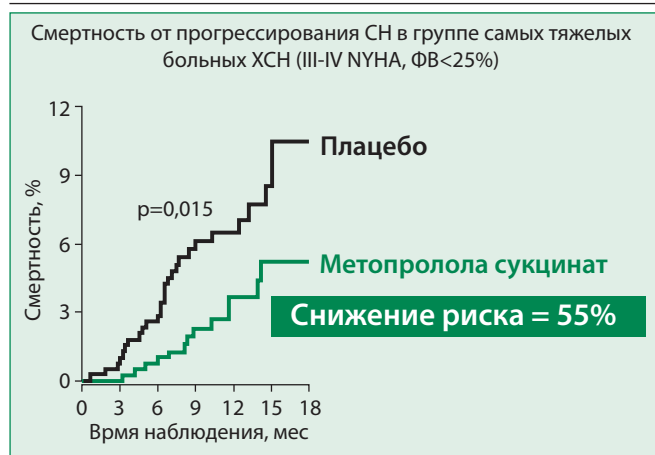


Рисунок 1. Результаты исследования MERIT-HF [3]

Влияние метопролола сукцината на течение тяжелой хронической сердечной недостаточности (III–IV ФК NYHA)

В рамках исследования MERIT-HF был выполнен анализ в подгруппе пациентов с тяжелой ХСН [3]. В эту подгруппу включили 795 пациентов с ФВ < 25% и клинической картиной ХСН III–IV ФК NYHA. Среди этих пациентов 399 человек были рандомизированы в группу терапии метопрололом CR/XL, 396 — в группу терапии плацебо. Все получали адекватную сопутствующую терапию иАПФ и мочегонными. Исходные характеристики пациентов были практически идентичными.

В результате анализа полученных результатов обнаружено снижение риска смерти на 39% ($p=0,0086$), снижение риска внезапной смерти на 45% ($p=0,024$), снижение риска смерти по причине прогрессии ХСН — на 55% ($p=0,015$) (рис.1). Кроме того, снижение риска комбинированного показателя смерть+госпитализация составило 29% ($p=0,0012$), снижение риска смерти+госпитализации по причине прогрессии ХСН — на 44% ($p<0,0001$), а также снижение показателя «сердечная смерть или нефатальный ИМ» — на 46% ($p=0,0014$) [3].

Влияние дозы метопролола сукцината на течение заболевания

Напомним, что в исследование MERIT-HF был включен 3991 пациент, из которых 1845 получали плацебо, а 1806 были распределены в группу терапии метопрололом CR/XL. Согласно протоколу после двухнедельного периода отмытки начиналась титрация метопролола CR/XL с доз 12,5–25 мг, причем пациенты с исходно более тяжелым течением ХСН (III–IV ФК NYHA) начинали титрование с дозы 12,5 мг. Целевой дозой препарата была доза 200 мг однократно в сут. Повышение дозы проводилось каждые 2 нед. В итоге, к визиту третьего мес пациенты вышли на дозы, которые они получали в ходе дальнейшего исследования. Рас-

пределение «высокие дозы/низкие дозы» исследователями трактовалось следующим образом:

- «Высокие дозы» — доза препарата в исследовании > 100 мг в сут
- «Низкие дозы» — доза препарата в исследовании ≤ 100 мг в сут.

Высокие дозы препарата в ходе исследования получало 1202 пациента, низкие дозы — 604 пациента. Следует особо отметить, что данные дозы были достигнуты в ходе титрации и являлись максимальными для каждого пациента в отдельности, что оценивалось по ЧСС и уровню АД. Сравнение исходных характеристик обеих групп наблюдения дало следующие результаты: группа низких доз включала в себя в основном пациентов с тяжелым течением ХСН — III–IV ФК NYHA (67% против 53%), была значительно старше по возрасту (65,9 против 62,5 лет), имела исходно более низкие уровни АД и большую частоту ИБС в качестве причины ХСН. Кроме того, в группе низких доз чаще встречался ИМ в анамнезе [2,3].

По влиянию на первичную конечную точку обе группы сравнения оказались одинаковыми — снижение риска смерти составило в обоих случаях 38% ($p=0,010$ для низких доз и $p=0,0022$ для высоких доз), хотя в группе низких доз и была отмечена тенденция к более высокой смертности (8,2% против 6,2%). Во влиянии на вторичную комбинированную конечную точку (смерть+госпитализация) также не было получено существенных различий: снижение риска развития в группе высоких доз составило 29% ($p<0,0001$), а в группе низких доз — 22% ($p=0,0056$) [2,3].

Следовательно, титрование дозы и достижение индивидуальной максимально переносимой и эффективной дозы для каждого пациента обуславливает отсутствие различий во влиянии «высоких» и «низких» доз препарата на течение ХСН.

Стартовая доза метопролола сукцината для больных ХСН составляет 12,5 мг один раз в сут, терапевтическая доза — 100 мг один раз в сут, максимальная доза — 200 мг один раз в сут. Для метопролола сукцината титрация дозы составляет: 12,5 мг–25 мг–50 мг–5 мг–100 мг–200 мг. Период титрации составляет промежуток по 2 нед, а при сомнительной переносимости период титрации должен составлять промежуток по 4 нед.

Влияние метопролола сукцината на течение хронической сердечной недостаточности у пациентов с артериальной гипертензией

АГ является одной из основных причин развития ХСН в России (88% случаев) наряду с ИБС (59% случаев). Комбинация АГ и ИБС встречается у половины больных ХСН. В исследовании MERIT-HF был выполнен анализ влияния терапии метопрололом CR/XL на конечные точ-

Таблица 2. Влияние терапии метопрололом CR/XL на конечные точки исследования у пациентов с ХСН и АГ [2]

Конечная точка	Исход (n)		Снижение риска развития	p
	Метопролол CR/XL	Плацибо		
Смерть	60	98	39%	0,002
Смерть от сердечно-сосудистых причин	55	92	41%	0,002
Смерть от ХСН	12	24	51%	0,042
Внезапная смерть	31	60	49%	0,002
Смерть+госпитализации	280	353	24%	0,0007
Смерть+госпитализации из-за прогрессии ХСН	142	197	28%	0,002

ки в подгруппе пациентов с АГ. Всего в исследование было включено 1747 пациентов с АГ. Из них 871 пациент получал метопролол CR/XL, 876 пациентов получали плацебо. Результаты лечения приведены в табл. 2 [2,3].

Из данных, представленных в таблице 2, очевидно, что терапия метопрололом CR/XL в группе пациентов с АГ в анамнезе не менее эффективна, чем терапия метопрололом CR/XL в общей популяции исследования. Следовательно, метопролола сулцинат является эффективным препаратом для лечения больных с ХСН и АГ.

В Российских Рекомендациях по диагностике и лечению АГ [4] имеется соответствующий раздел «АГ и ХСН». В этом разделе говорится о том, что у больных с застойной ХСН, преимущественно систолической, АГ часто встречается в анамнезе, хотя повышение АД при снижении сократительной функции миокарда ЛЖ бывает относительно редко. В качестве начальной терапии АГ при наличии застойной ХСН рекомендованы петлевые и тиазидные диуретики, ингибиторы АПФ, АРА, β -АБ и антагонисты альдостерона. Антагонисты кальция (АК) дигидропиридинового ряда могут быть назначены в случае недостаточного антигипертензивного эффекта или при наличии стенокардии. Недигидропиридиновые АК не используются из-за возможности ухудшения сократительной способности миокарда и усиления симптомов ХСН. Диастолическая дисфункция ЛЖ выявляется практически у всех больных АГ, имеющих ГЛЖ, что часто сопровождается развитием сердечной недостаточности и ухудшает прогноз. В настоящее время нет доказательств преимущества какого-либо класса антигипертензивных препаратов у этих пациентов.

В новых Европейских Рекомендациях по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности также имеется алгоритм лечения АГ у больных с симптоматической сердечной недостаточностью (NYHA II–IV ФК) и систолической дисфункцией [5].

Шаг 1. Ингибитор АПФ (или АРА), β -АБ, и антагонист альдостерона — в качестве терапии первой, второй и третьей линии, соответственно (класс I, A).

Шаг 2. Тиазидный диуретик (или добавление петлевого диуретика, если пациент уже получает тиазидный диуретик) в случае если сохраняется повышение

АД, несмотря на комбинацию ингибитора АПФ (или АРА)+ β -АБ+антагонист альдостерона (класс I, C).

Шаг 3. В случае если по-прежнему сохраняется повышенное АД, рекомендован амлодипин (класс I, A), или гидралазин (класс I, A), или фелодипин (класс IIa, B). Моксонидин и альфа-адреноблокаторы не рекомендованы (класс III, B и класс III, A, соответственно).

Влияние метопролола сулцината на течение хронической сердечной недостаточности у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом

В Российской Федерации, помимо АГ и/или ИБС особо отмечают вклад трех важных причин в развитие ХСН, одной из которых является сахарный диабет (11,9%). Для больных ХСН наличие сахарного диабета определяет значительно худший прогноз жизни. В исследовании MERIT-HF применение метопролола сулцината по сравнению с плацебо у больных с сахарным диабетом и в его отсутствие приводило к снижению частоты госпитализаций (рис. 2). При этом установлено, что частота побочных эффектов, связанных с углеводным обменом (гипер- и гипогликемии), а также частота новых случаев сахарного диабета не различались в группе метопролола сулцината и в группе плацебо (рис. 3) [2, 3, 6, 7].

Влияние метопролола сулцината на течение ХСН у пожилых больных

Известно, что распространенность ХСН с возрастом значительно увеличивается: в возрастной группе от 20 до 29 лет она составляет только 0,3% случаев, а в возрастной группе старше 90 лет ХСН имеют почти 70% респондентов. Более 65% больных ХСН находятся в возрастной группе 60–80 лет. В исследование MERIT-HF было включено 1982 пожилых (65 лет и старше) больных ХСН. Полученные результаты позволяют говорить о положительном влиянии метопролола сулцината на смертность пожилых больных с ХСН [2, 3, 6, 7]. Так, общая смертность снизилась у них на 37%, внезапная смерть — на 43%, а смертность от ХСН — на 61% по сравнению с плацебо (все перечисленные результаты достоверны) (рис. 4) [2, 3, 6, 7].

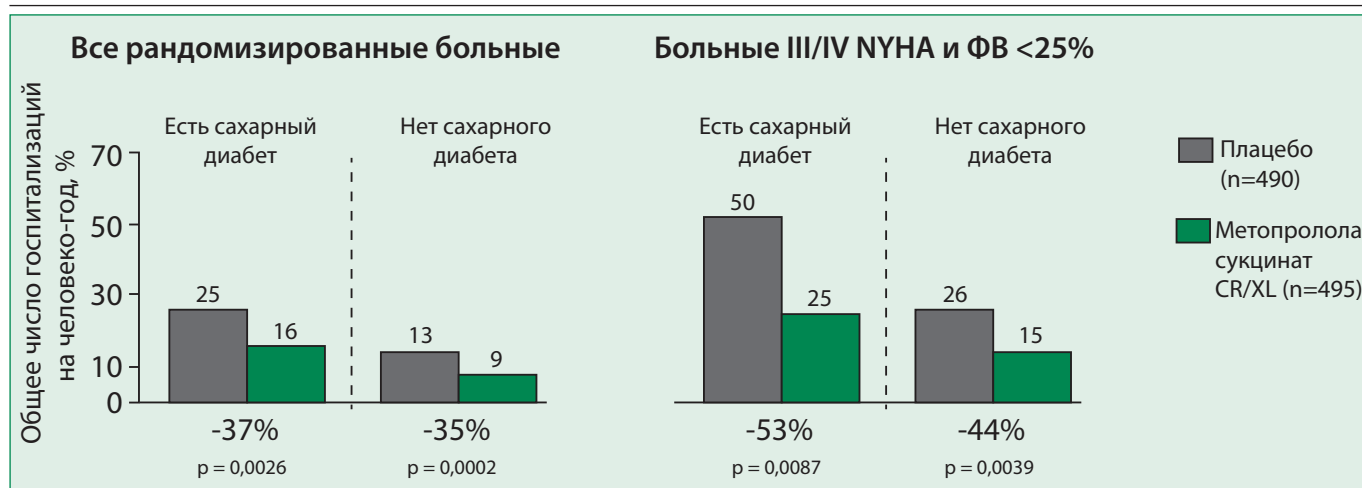


Рисунок 2. Частота госпитализаций на фоне применения метопролола сукцината по сравнению с плацебо у больных с сахарным диабетом и в его отсутствие в исследовании MERIT-HF [6]

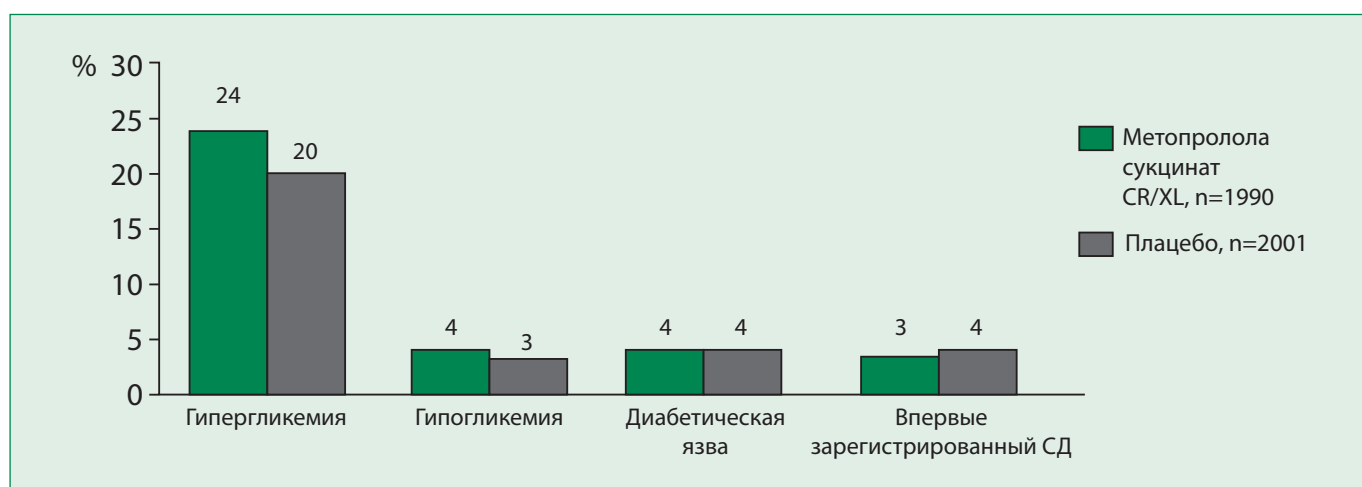


Рисунок 3. Метопролола сукцинат не оказывает негативного влияния на углеводный обмен и течение сахарного диабета [2]

Таким образом, представленные результаты анализа исследования MERIT-HF позволяют сказать, что применение метопролола сукцината высокоэффективно и безопасно как у пациентов с умеренной, так и у пациентов с тяжелой ХСН, у больных разного пола, возраста, оттитрованной дозы препарата и с наличием сопутствующих заболеваний (АГ, сахарный диабет).

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в нашей стране (ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН), стало известно, что распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в Российской Федерации составляет 7% (7,9 млн. человек), а распространенность ХСН III–IV функционального класса (ФК) по NYHA – 2,1% (2,4 млн. человек) [8]. Годовая смертность от ХСН достоверно выше, чем в популяции (отношение шансов 10,3). Среди пациентов с ХСН I–IV ФК средняя годовая смертность составляет 6%. При этом однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 12%, то есть за один год в Российской Федерации умирает до 612 тыс.

больных ХСН. Поэтому вопросы лечения этих больных являются высокоактуальными для клинической практики.

Заключение

В настоящее время на фармацевтическом рынке широко используются препараты метопролола тартрата (например Эгилок, Эгилок Ретард и др.). Метопролола тартрат подавляет влияние повышенной активности симпатической системы на сердце, а также вызывает быстрое снижение частоты сердечного ритма, сократимости, сердечного выброса и АД. При ХСН на фоне идиопатической гипертрофической обструктивной кардиомиопатии метопролола тартрат, начиная с низких доз (25 мг/сут) с постепенным повышением дозы, значительно улучшает работу сердца, качество жизни и физическую выносливость пациента. Тюрина Т.В. и соавт. в своем исследовании показали высокую антиангинальную эффективность Эгилока, его способность увеличивать толерантность к нагрузкам, уменьшая

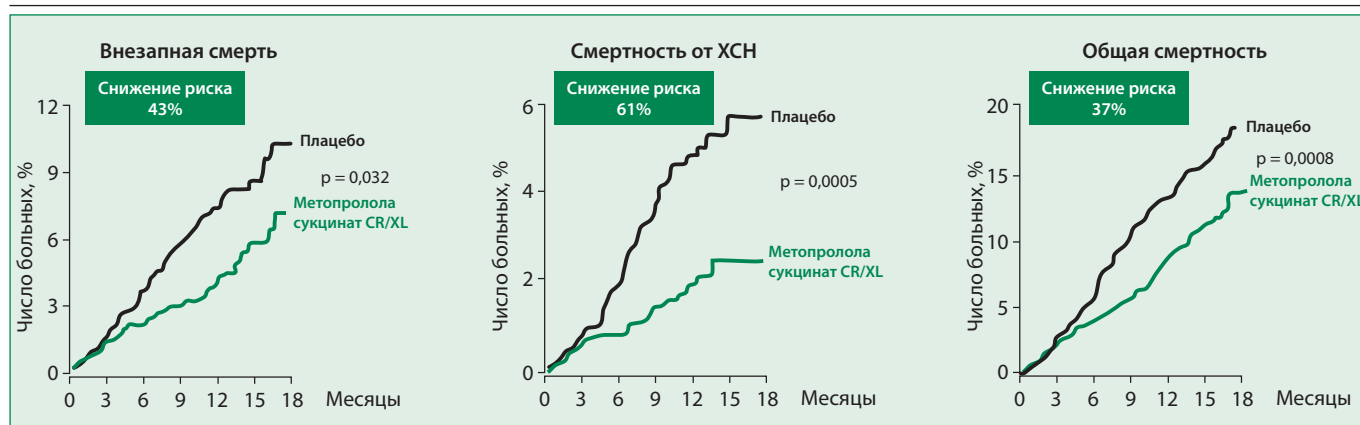


Рисунок 4. Влияние метопролола сукцината на смертность пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью (MERIT-HF: 1982 больных ≥ 65 лет) [6]

клинические проявления сердечной недостаточности, дисциркуляторной энцефалопатии. Также при приеме данного препарата происходит существенное улучшение качества жизни [9]. По данным Смоленской О.Г. и соавт., применение Эгилка возможно и рационально при ХСН как на фоне АГ, так и при исходно нормальном АД [10]. При этом достоверно улучшается клиническое состояние больных с ХСН, что обусловлено повышением толерантности к физической нагрузке и положительным влиянием препарата на измененную диастолическую функцию миокарда левого желудочка. Кроме того, назначение Эгилка больным с ХСН достоверно умень-

шает ее выраженность и снижает ФК. В 2012 г. компания «Эгис» расширила линейку метопролола, зарегистрировав в Российской Федерации препарат Эгилон С (метопролола сукцинат). Данный препарат может успешно применяться при лечении АГ и ХСН, что позволит существенно увеличить эффективность и безопасность терапии данных заболеваний.

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

Литература

1. National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure. Serdechnaya Nedostatochnost' 2010;11(1): 69–160. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность 2010;11(1): 69–160).
2. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001–7.
3. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A et al. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study. J Am Coll Cardiol 2001;38(4):932–8.
4. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension (4th revision). Sistemye Gipertenzii 2010; (3):5–26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии (четвертый пересмотр). Системные гипертонии 2010; (3): 5–26).
5. ESC Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart J 2012; 33: 1787–1847.
6. Deedwania PC, Gottlieb S, Ghali JK et al. Efficacy, safety and tolerability of beta-adrenergic blockade with metoprolol CR/XL in elderly patients with heart failure. Eur Heart J 2004; 25(15):1300–9.
7. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F, et al.; MERIT-HF Study Group. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). J Am Coll Cardiol 2002;40(3):491–8.
8. Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareev V. Yu. et al. patients with chronic heart failure outpatients in Russia: peculiarities of this, diagnosis and treatment (The EPOHA-O-HSN study). Serdechnaya Nedostatochnost' 2004;5 (1):4–7. Russian (Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В. Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Сердечная Недостаточность 2004;5 (1):4–7).
9. Tyurina T.V., Grotova A.V., Krylova L.G., Bukhenskiy I.M.. The efficacy and safety egilok retard in the treatment of hypertension in the elderly. Arterial'naya Gipertenziya 2008;14(1):143–146. Russian (Тюрина Т.В., Гротова А.В., Крылова Л.Г., Бухенский И.М.. Эффективность и безопасность Эгилка Ретард при лечении артериальной гипертонии у пожилых людей. Артериальная Гипертония 2008;14(1):143–146).
10. Smolenskaya O.G., Zhdanova I.V., Semyatnikova N.M., Silkina N.N. Egilok in the treatment of chronic heart failure in patients with normal and elevated blood pressure. Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal 2002; (4): 48–52. Russian (Смоленская О.Г., Жданова И.В., Семайникова Н.М., Силкина Н.Н. Эгилон в лечении хронической сердечной недостаточности у больных с нормальным и повышенным уровнем АД. Российский кардиологический журнал 2002; (4): 48–52).

Поступила: 18.12.2012

Принята в печать: 20.12.2012

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СИНДРОМА СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

А. А. Чернова*, С. Ю. Никулина, С. С. Третьякова

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660022, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Генетические предикторы идиопатического синдрома слабости синусового узла

А. А. Чернова*, С. Ю. Никулина, С. С. Третьякова

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660022, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Представлены данные литературы, свидетельствующие о генетической детерминированности синдрома слабости синусового узла. Дано определение указанной патологии, описаны основные признаки заболевания, рассмотрены гены, влияющие на развитие идиопатического синдрома слабости синусового узла, их полиморфизмы и роль в развитии нарушений сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: идиопатический синдром слабости синусового узла, генетическая детерминированность, ген MYH6 тяжелых цепей миозина, SCN5A, HCN4, коннексин-40, ген ADRA2B, ген эндотелиальной NO-синтазы.

РФК 2012;8(6):804–809

Genetic predictors of idiopathic sick sinus syndrome

A. A. Chernova*, S. Yu. Nikulina, S. S. Tret'yakova

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasensky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

Published data demonstrating genetic determination of sick sinus syndrome is presented. The definition of this pathology is presented; the main symptoms are described, as well as genes that influence the development of idiopathic sick sinus syndrome, their polymorphisms and role in disorders of the cardiovascular system.

Key words: idiopathic sinus syndrome, genetic determinism, myosin heavy chains (MYH6) gene, SCN5A, HCN4, connexin-40, ADRA2B gene, endothelial NO-synthase gene.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(6): 804–809

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

Введение

Идиопатический или первичный синдром слабости синусового узла — достаточно редко встречающееся состояние, этиология которого остается до сих пор неуточненной, а клинические проявления неспецифичны, что затрудняет его выявление и адекватное лечение.

Синдром слабости синусового узла (СССУ) — клинико-патогенетическое понятие, объединяющее ряд нарушений ритма, обусловленных снижением функциональной способности синусового узла. Истинный СССУ обусловлен органическим поражением синоатриальной области различной этиологии. Морфологическим субстратом служат склеродегенеративные процессы синоатриальной зоны со снижением активности клеток синусового узла. Выделяют также понятие «дисфункции синусового узла», включающее регуляторные (вагусные) и лекарственные (токсические) нарушения функций синусового узла, которые полностью устраняются при медикаментозной денервации сердца и отмене препаратов, подавляющих образование и проведение синусового импульса. Данная статья посвящена «истинному СССУ», или дисфункции синусового узла органической природы [1, 2].

В основе синдрома слабости синусового узла лежат электрофизиологические изменения органического ге-

неза, приводящие к нарушению автоматизма синусового узла и/или нарушению проведения в синоатриальной зоне. Проявлениями нарушения автоматизма синусового узла являются синусовая брадикардия, угнетение синусового узла вследствие экстрасистолы или пароксизма тахикардии, остановка синусового узла. Нарушение проведения в синоатриальной зоне сопровождается развитием синоатриальной блокады. Наиболее распространенными клиническими проявлениями СССУ являются обморок, предобморочные состояния, головокружение и усталость. При проведении электрокардиографии, как правило, выявляются синусовая брадикардия, синусовая пауза и/или синоатриальная блокада, а также распространены эпизоды предсердной тахикардии, сосуществующие с синусовой брадикардией («синдром тахикардии-брадикардии»). Наиболее часто заболевание встречается в пожилом возрасте, однако может возникнуть и у плода, новорожденных или детей без сопутствующей сердечнососудистой патологии. По некоторым данным в 40–50% случаев СССУ является идиопатическим состоянием. Имеет место наследственная передача заболевания с накоплением семейной отягощенности [3, 4].

Генетические предикторы

В настоящее время получены данные молекулярно-генетических исследований, подтверждающие, что СССУ может быть обусловлен мутациями определенных генов. Роль полиморфизмов некоторых генов уже доказана, влияние других обсуждается. Наиболее изученными генами, полиморфизмы которых связывают с развитием СССУ, являются: ген MYH6 тяжелых цепей

Сведения об авторах:

Чернова Анна Александровна — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1 КрасГМУ.

Никулина Светлана Юрьевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №1 КрасГМУ

Третьякова Светлана Сергеевна — студентка 5 курса лечебного факультета КрасГМУ

миозина, ген альфа-субъединицы вольтаж-зависимых натриевых каналов типа 5 (SCN5A), ген нуклеотид-зависимых калиевых каналов (HCN4), ген коннексина-40, а также ген альфа-2B-адренорецептора (ADRA2B) и ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS).

Ген MYH6 тяжелых цепей миозина

Ген MYH6 тяжелых цепей миозина локализован в длинном плече 14 хромосомы, локус 11.2 (14q11.2). Миозин является важным компонентом саркомера и строительным элементом сократительной системы сердца. Он состоит из двух субъединиц тяжелых цепей, двух субъединиц легких цепей и двух регулирующих субъединиц. Ген MYH6 кодирует тяжелую цепь альфа субъединицы сердечного миозина и состоит из 39 экзонов, 37 из которых несут закодированную информацию. Доказано, что дефекты указанного гена играют роль в развитии дефекта межпредсердной перегородки типа 3 (ASD3), семейной гипертрофической кардиомиопатии тип 14 (CMH14), дилатационной кардиомиопатии типа 1EE (CMD1EE), синдрома слабости синусового узла типа (SSS) [5, 6].

Дефекты гена MYH6 могут приводить к развитию семейной гипертрофической кардиомиопатии, характеризующейся утолщением стенки желудочка (чаще левого) с дезорганизацией миоцитов и миофибрилл. Согласно полученным данным, заболевание обусловлено гетерозиготной миссенс-мутацией в MYH6. Симптомы включают одышку, обморок, коллапс, сердцебиение, боль в груди, которые могут легко провоцироваться упражнениями. Заболевание имеет межсемейную и внутрисемейную изменчивость, от благоприятных до злокачественных форм с высоким риском развития сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти [7, 8].

Кроме того, мутации в MYH6 являются причиной дефекта межпредсердной перегородки типа 3 (ASD3). ASD3 — один из наиболее распространенных врожденных пороков сердца, характеризующийся неполным закрытием перегородки между предсердиями, что приводит к току крови из левого предсердия в правое предсердие. Причиной является миссенс замена в тяжелой миозиновой альфа-цепи [9].

Доказано, что гетерозиготная миссенс-мутация гена MYH6 влияет на развитие дилатационной кардиомиопатии типа 1EE (CMD1EE). Это расстройство характеризуется дилатацией желудочков и нарушением систолической функции, в результате возникает сердечная недостаточность и аритмия. Пациенты подвергаются риску преждевременной смерти [7].

В 2011 г. были опубликованы данные генотипирования больных с идиопатическим CCCU в Исландии. Установлено, что мутации в гене MYH6 обуславливают предрасположенность к синдрому слабости синусово-

го узла. Причиной является миссен-мутация с.2161C>T, приводящая к аминокислотной замене p.Arg721Trp в альфа-тяжелой цепи сердечного миозина. Риск преждевременной смерти у больных синдромом слабости синусового узла, являющихся носителями данной мутации, составляет 50% [10].

Ген SCN5A альфа субъединицы вольтаж-зависимых натриевых каналов

Ген SCN5A представляет собой трансмембранный белок альфа субъединицы вольтаж-зависимых натриевых каналов типа 5. Локализован в коротком плече 3 хромосомы локус 21 (3p21). Данный ген принадлежит к группе генов SCN, обеспечивающих формирование натриевых каналов в сердечной мышце. Натриевые каналы транспортируют положительно заряженные ионы натрия в клетки, обеспечивая генерацию и передачу электрических сигналов. Натриевые каналы изменяют электрические свойства клеток сердца, что обеспечивает начало сердечного сокращения, кроме того, они координируют сокращения предсердий и желудочков и поддерживают нормальный ритм сердца. Мутации в гене SCN5A приводят к возникновению различных заболеваний сердечнососудистой системы, таких как семейные формы аритмий, синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, прогрессирующие расстройства сердечной проводимости, синдром внезапной детской смерти [11, 12].

Доказано, что мутации в гене SCN5A, меняющие некоторые аминокислоты этого белка, влияют на развитие синдрома Бругада и синдрома внезапной ночной сердечной смерти. Эти гетерогенные заболевания схожи по клинической и ЭКГ картине и обусловлены нарушением тока ионов натрия или нарушением образования натриевых ионных каналов, что приводит к абнормальному сердечному ритму [13, 14].

Мутации в виде удаления или вставки аминокислот в гене SCN5A были зафиксированы у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT 3 типа. Нарушения ритма при данном синдроме обусловлены поздним закрытием натриевых каналов и длительным патологическим током ионов натрия в сердечную мышцу [15, 16].

Исследователи выявили изменения в гене SCN5A у больных с синдромом внезапной детской смерти. Этот синдром мало изучен и является причиной большинства смертей детей младше одного года в развивающихся странах [17, 18].

Определена роль мутации гена SCN5A в развитии синдрома слабости синусового узла. Мутация наследуется аутосомно-рецессивно и обуславливает образование нефункционирующих натриевых каналов в клетках синоатриального узла. Это в свою очередь приводит к нарушению возбуждения сердечной мышцы и про-

является брадикардией, слабостью, обмороками, нарушениями сердечного ритма [4].

Ген HCN4 активируемых гиперполяризацией циклических нуклеотид-зависимых калиевых каналов

Ген HCN4 — ген, кодирующий активируемые гиперполяризацией циклические нуклеотид-зависимые калиевые каналы. Локализован в длинном плече 15 хромосомы, локус 24.1 (15q24.1). Ген состоит из восьми кодирующих экзонов. Экспрессируется в желудочках и предсердиях.

Возбуждение сердца происходит путем медленной диастолической деполяризации 4-й фазы потенциала действия. Активируемые гиперполяризацией катионные токи являются важной частью этого процесса и состоят из 2 кинетических компонентов: быстрого и медленного. HCN4 отвечает за медленную кинетическую активацию и инактивацию и необходим для процесса возбуждения сердца. HCN4 также необходим для правильного функционирования проводящей системы сердца [19, 20]. Доказано, что HCN4 каналы могут выполнять свои физиологические функции только при связанном цАМФ [21]. Мутации в указанном гене ассоциированы с синдромом Бругада и синдромом слабости синусового узла.

Мутация HCN4 была выявлена у пациента с синдромом Бругада без мутации в гене SCN5A. При дальнейших исследованиях было установлено, что мутация в виде вставки четырех оснований (GTGA) сайта HCN4 приводит к развитию желудочковых аритмий, обусловленных брадикардией [22].

Были определены мутации гена HCN4, приводящие к нарушению автоматизма и способствующие возникновению синдрома слабости синусового узла. Выявлена мутация в виде делеции основания гена HCN4, обуславливающая образование мутантных мембранных каналов, не реагирующих на повышение уровня цАМФ в клетке. Другая обнаруженная мутация приводила к замедлению ритма сердца путем уменьшения внутреннего диастолического тока и наблюдалась у пациентов с семейной брадикардией [22–24].

Ген коннексина-40 (GJA5)

Коннексин-40 (GJA5) представляет собой гар-связанный белок, кодирующий ген локализован в длинном плече 1 хромосомы локус 21.2–1q21.2 [25]. Коннексыны представляют собой белки-олигомеры, формирующие межклеточные каналы, называемые гар-связующими, через эти каналы ионы и небольшие молекулы циркулируют между соседними клетками. Доказано, что в сердце человеческого плода коннексин-40 локализуется в поверхностных зонах трабекул развивающихся желудочков, и, по мере развития сердеч-

нососудистой системы, начинает участвовать в реализации функции проводящей системы сердца [26]. Человеческий ген коннексина-40 состоит из трех кодирующих экзонов и образует два транскрипта, которые являются специфичными для определенных типов клеток [25].

На животной модели было доказано, что коннексин-40 необходим для быстрого проведения импульсов в системе Гиса-Пуркинье. Отсутствие у мышей указанного белка вызывает нарушения сердечной проводимости по типу атриовентрикулярной блокады 1 степени и блокады ножки пучка Гиса [27].

Проведенные исследования показали, что редкие полиморфизмы белка коннексина-40 в сочетании с мутациями гена SCN5A приводят к развитию семейной формы CCCU. Патология характеризуется блокадой сердца и наджелудочковыми эктопическими ритмами, которые приводят к остановке предсердий с полной утратой их ответа на стимуляцию. У части обследованных с указанной патологией, помимо мутаций SCN5A, были выявлены редкие гаплотипы -44A/+71G GJA5, в отличие от наиболее часто встречающегося гаплотипа -44G/+71A [28].

В 2006 г. появились данные, подтверждающие, что тканеспецифичные мутации в гене GJA5 являются предрасполагающими к возникновению идиопатической фибрилляции предсердий. Установлено, что миссенс-мутации гена GJA5 в сердечной и лимфоидной тканях приводят к синтезу мутантных белков, не выполняющих внутриклеточный транспорт или блокирующих межклеточные электрические контакты [29].

В 2010 г. была выявлена новая гетерозиготная нонсенс-мутация гена коннексина-40 у пробанда и его родственников с семейной фибрилляцией предсердий — с.145C<T [30]. В этом же году было объявлено о трех обнаруженных миссенс-мутациях (p.V85I, p.L221I и p.L229M,) гена коннексина-40 у больных с изолированной семейной фибрилляцией предсердий, данные мутации не были зафиксированы у лиц контрольной группы [31].

В 2011 г. были опубликованы данные, подтверждающие роль нового альтернативного полиморфизма промотора гена GJA5 в развитии изолированной фибрилляции предсердий, однако имеющиеся ранее данные о роли полиморфизма SNP гена GJA5 были поставлены под сомнение [32]. Исследования, проведенные на мышах, показали, что ген коннексина-40 в сочетании с другими, пока неизвестными, факторами влияет на морфогенез сердца; отсутствие или снижение экспрессии коннексина-40 увеличивает вероятность сердечных пороков развития [33]. Имеются данные о том, что снижение образования коннексина-40 связано с развитием гипертензии, несвязанной с эффектами ангиотензина II [34].

Изучается роль полиморфизма гена коннексина-40 в возникновении идиопатического синдрома слабости синусового узла. В 2011 г. были опубликованы результаты исследования, подтверждающие, что гетерозиготный вариант генотипа гена коннексина-40 достоверно чаще встречается у больных с синдромом слабости синусового узла и их здоровых родственников по сравнению с лицами контрольной группы [35].

Ген альфа-2В-адренорецепторов (ADRA2B)

Ген, кодирующий альфа-2В-адренорецепторы, (ADRA2B) локализован в длинном плече 2 хромосомы локус 11.1 (2q11.1). Впервые ген данного подтипа альфа-2-адренорецептора был обнаружен в 1988 г. В отличие от известных ранее подтипов тромбоцитарных ADRA2A и ренальных ADRA2C, закодированных в 10 и 4 хромосомах, соответственно, ген ADRA2B был локализован во 2 хромосоме и экспрессировался в печени и почках. Позднее ген ADRA2B был клонирован [36, 37].

Альфа-2В-адренорецептор относится к семейству альфа-2-адренорецепторов, расположенных в сердце, сосудах и почках. Известны три высоко гомологичных подтипа альфа-2-адренорецепторов человека (ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C), их общая роль заключается в регулировании освобождения нейротрансмиттеров из симпатических нервов и от адренергических нейронов в центральной нервной системе [38]. Стимуляция альфа-2-адренорецепторов приводит к пресинаптическому торможению выделения норадреналина из симпатических окончаний, а также к торможению выделения ацетилхолина из холинергических окончаний, подавлению липолиза в липоцитах, угнетению секреции инсулина, стимуляции агрегации тромбоцитов и сужению сосудов некоторых органов. ADRA2B присутствует не только в дендритах и аксонах нейронов глии, но и во многих соматических клетках [39].

В 1999 г. были получены данные, указывающие на то, что полиморфизм подтипа ADRA2B может влиять на интенсивность основного обмена и участвовать в патогенезе ожирения. В 2003 г. был выявлен полиморфизм гена ADRA2B, характеризующийся делецией аминокислотных остатков в 3-глутаминовой кислоте и приводящий к нарушению обмена веществ посредством изменения функций вегетативной нервной системы [40, 41].

Позднее было установлено, что полиморфизм гена ADRA2B в виде вставки/делеции связан с различными сердечно-сосудистыми и метаболическими фенотипами [42].

Так, например, проведенные исследования показали, что полиморфизм ADRA2B, представленный 12Glu9, может снижать секрецию инсулина и повышать риск развития сахарного диабета 2 типа [43]. Генотипирование

населения Китая показало, что наличие D-аллели в гене ADRA2B было связано с благоприятным метаболическим профилем [44].

Другие авторы в своих работах указывают, что мутации гена ADRA2B не всегда приводят к развитию метаболического синдрома, однако связаны с высоким уровнем диастолического артериального давления [45].

Доказано, что снижение экспрессии ADRA2B усиливает зависимость артериального давления и тонуса сосудов от продукции NO, таким образом, сосудистый ADRA2B прямо или косвенно регулирует функцию сосудистой эндотелиальной NO-синтазы [46]. Гиперэкспрессия гена ADRA2B приводит к увеличению синтеза белка ADRA2B в отделе головного мозга, отвечающего за регуляцию тонуса симпатической нервной системы, что в свою очередь приводит к повышению артериального давления [47].

Кроме того, установлена ассоциация гомозиготной аллели полиморфизма гена ADRA2B с бессимптомной ишемией миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца [48].

Полиморфизм гена ADRA2B связан с возникновением идиопатического синдрома слабости синусового узла. У больных CCCY было установлено достоверное преобладание гомозиготного генотипа по более редкому аллелю DD гена альфа-2В-адренорецептора по сравнению с лицами контрольной группы [49].

Ген эндотелиальной NO синтазы (eNOS)

Ген эндотелиальной NO синтазы (eNOS) кодирует NO-синтазу III типа, расположен в длинном плече 7 хромосомы локус 36 и состоит из 26 экзонов. В настоящее время описаны 11 видов полиморфизма гена eNOS, наиболее изученными являются полиморфизм 4a/b 4-го интрона, полиморфизм G894T (Glu298Asp) 7-го экзона и полиморфизм T-786C промотора гена eNOS [50, 51].

Эндотелиальная NO-синтаза — фермент, необходимый для синтеза оксида азота в клетках эндотелия. Образование эндотелиальной синтазой оксида азота (NO) является важным компонентом регуляции тонуса кровеносных и лимфатических сосудов, а также предупреждения тромбообразования. Показано, что NO угнетает пролиферацию гладкомышечных клеток, ингибирует агрегацию тромбоцитов и адгезию нейтрофилов к эндотелию сосудов [52].

Было установлено, что полиморфизм Glu298/Asp гена eNOS является маркером дисфункции эндотелия у больных с ишемической болезнью сердца. Снижение выработки оксида азота приводит к изменению сосудистой стенки, что может инициировать атерогенез и атеротромбоз [53].

Нарушение регуляции сосудистого тонуса, вызванное мутацией гена eNOS, связано с риском развития эссенциальной гипертензии. При этом установлено, что полиморфизмы G894T и 4b/a имеют значение в развитии эссенциальной гипертензии у азиатов, а полиморфизм T-786C — у европеоидов [54, 55].

Кроме того, в ряде исследований было показано, что патологические генотипы eNOS играют роль в развитии таких заболеваний, как инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, сахарный диабет 1 типа, открытоугольная глаукома [56–59].

Изучается роль полиморфизма гена eNOS в развитии синдрома слабости синусового узла. Имеются данные о достоверном преобладании гетерозиготного генотипа 4a/4b гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с CCCU по сравнению с лицами контрольной группы [49].

Заключение

Таким образом, идиопатический синдром слабости синусового узла, наблюдающийся у лиц без сопут-

ствующих сердечнососудистых заболеваний, является гетерогенной наследственной патологией. Молекулярно-генетические исследования, проведенные в последнее десятилетие, показывают, что органическая дисфункция синусового узла может быть обусловлена не только генетически детерминированной патологией натриевых и калиевых каналов, но и полиморфизмом генов, кодирующих сердечный миозин, эндотелиальный фермент или один из подтипов альфа-адренорецепторов. Однако имеющиеся литературные данные о роли конкретных полиморфизмов в возникновении идиопатического CCCU немногочисленны и, по большей части, представлены зарубежными источниками. Необходимо дальнейшее изучение полиморфизмов генов-кандидатов и их вклада в развитие наследственно обусловленного синдрома слабости синусового узла.

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

Литература

- Burova N.N., Chireykin L.V., Medvedev M.M. Population-genetic analysis of patients with sick sinus syndrome. *Vestnik Aritmologii* 1999; (1): 14–17. Russian (Бурова Н.Н., Чирейкин Л.В., Медведев М.М. Популяционно-генетический анализ у больных синдромом слабости синусового узла. *Вестник аритмологии* 1999; (1): 14–17).
- Snezhiitskiy V.A. Sinus node dysfunction: issues of diagnosis and treatment. *Meditinskii Novosti* 2003; (1): 22–26. Russian (Снежицкий В.А. Дисфункция синусового узла: вопросы диагностики и лечения. *Медицинские Новости* 2003; (1): 22–26).
- Shul'man V.A., Nikulina S.Yu., Matyushin G.V. et al. Genealogy and genetics of cardiac arrhythmias. *Krasnoyarsk: Sirius*; 2005. Russian (Шульман В.А., Никулина С.Ю., Матюшин Г.В. и др. Генеалогия и генетика сердечных аритмий. Красноярск: Сириус; 2005).
- Benson D.W., Wang D.W., Dymment M. et al. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A). *J Clin Invest* 2003; 7(112): 1019–1028.
- Epp T.A., Dixon I.M.C., Wang H.-Y. et al. Structural organization of the human cardiac alpha-myosin heavy chain gene (MYH6). *Genomics* 1993; 18: 505–509.
- Matsuoka R., Yoshida M.C., Kanda N. et al. Human cardiac myosin heavy chain gene mapped within chromosome region 14q11.2-q13. *Am J Med Genet* 1989; 32: 279–284.
- Carniel E., Taylor M.R.G., Sinagra G. et al. Alpha-myosin heavy chain: a sarcomeric gene associated with dilated and hypertrophic phenotypes of cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 112: 54–59.
- Nimura H., Patton K.K., McKenna W.J. et al. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation* 2002; 105: 446–451.
- Ching Y.-H., Ghosh T.K., Cross S.J. et al. Mutation in myosin heavy chain 6 causes atrial septal defect. *Nature Genet* 2005; 37: 423–428.
- Holm H., Gudbjartsson D.F., Sulem P. et al. A rare variant in MYH6 is associated with high risk of sick sinus syndrome. *Nature Genet* 2011; 43: 316–320.
- Herfst LJ, Rook M.B., Jongasma H.J. Trafficking and functional expression of cardiac Na⁺ channels. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 2(36): 185–93.
- Viswanathan P.C., Balser J.R. Inherited sodium channelopathies: a continuum of channel dysfunction. *Trends Cardiovasc Med* 2004; 1(14): 28–35.
- Juang J.M., Huang S.K. Brugada syndrome — an under-recognized electrical disease in patients with sudden cardiac death. *Cardiology* 2004; 4(101): 157–169.
- Vatta M., Dumaine R., Varghese G. et al. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum Mol Genet* 2002; 3(11): 337–345.
- Paulussen A.D., Gilissen R.A., Armstrong M. et al. Genetic variations of KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 in drug-induced long QT syndrome patients. *J Mol Med (Berl)* 2004; 3(82): 182–188.
- Yang P., Kanki H., Drolet B. et al. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation* 2002; 16(105): 1943–1948.
- Ackerman M.J., Siu B.L., Sturner W.Q. et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2001; 18(286): 2264–2269.
- Plant L.D., Bowers P.N., Liu Q. et al. A common cardiac sodium channel variant associated with sudden infant death in African Americans, SCN5A S1103Y. *J Clin Invest* 2006; 2(116): 430–435.
- Schulze-Bahr E., Neu A., Friederich P. et al. Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease. *J Clin Invest* 2003; 111: 1537–1545.
- Stieber J., Herrmann S., Feil S. et al. The hyperpolarization-activated channel HCN4 is required for the generation of pacemaker action potentials in the embryonic heart. *PNAS* 2003; 100(25): 15235–40.
- Harzheim D., Pfeiffer K. H., Fabritz L. et al. Cardiac pacemaker function of HCN4 channels in mice is confined to embryonic development and requires cyclic AMP. *The EMBO Journal* 2008; 27: 692–703.
- Ueda K., Hirano Y., Higashiyama Y. et al. Role of HCN4 channel in preventing ventricular arrhythmia. *J Hum Genet* 2009; 54: 115–121.
- Milanesi R., Baruscotti M., Gneschi-Ruscone T. et al. Familial sinus bradycardia associated with a mutation in the cardiac pacemaker channel. *New Eng J Med* 2006; 354: 151–157.
- Nof E., Luria D., Brass D. et al. Point mutation in the HCN4 cardiac ion channel pore affecting synthesis, trafficking, and functional expression is associated with familial asymptomatic sinus bradycardia. *Circulation* 2007; 116: 463–470.
- Dupays L., Mazurais D., Rucker-Martin C. et al. Genomic organization and alternative transcripts of the human connexin40 gene. *Gene* 2003; 1(305): 79–90.
- Kaba R.A., Coppen S.R., Dupont E. et al. Comparison of connexin 43, 40 and 45 expression patterns in the developing human and mouse hearts. *Cell Commun Adhesion* 2001; 8: 339–343.
- Simon A.M., Goodenough D.A., Paul D.L. Mice lacking connexin40 have cardiac conduction abnormalities characteristic of atrioventricular block and bundle branch block. *Curr Biol* 1998; 5(8): 295–298.
- Greeneweg W.A., Firoouzi M., Bezzina C.R. et al. A cardiac sodium channel mutation cosegregates with a rare connexin40 genotype in familial atrial standstill. *Circ Res* 2003; 92: 14–22.
- Gollob M.H., Jones D.L., Krahn A.D. et al. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006; 25(354): 2677–2688.
- Yang Y.Q., Zhang X.L., Wang X.H. et al. Connexin40 nonsense mutation in familial atrial fibrillation. *Int J Mol Med* 2010; 4(26): 605–610.
- Yang Y.Q., Liu X., Zhang X.L. et al. Novel connexin40 missense mutations in patients with familial atrial fibrillation. *Europace* 2010; 10(12): 1421–1427.
- Wirka R.C., Gore S., Van Wagoner D.R. et al. A common connexin-40 gene promoter variant affects connexin-40 expression in human atria and is associated with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 1(4): 87–93.
- Gu H., Smith F.C., Taffet S.M., Delmar M. High incidence of cardiac malformations in connexin40-deficient mice. *Circ Res* 2003; 3(93): 201–206.
- Cor de Wit, Roos F., Bolz S.S., Pohl U. Lack of vascular connexin 40 is associated with hypertension and irregular arteriolar vasomotion. *Physiological Genomics* 2003; 13: 169–177.
- Nikulina S.Yu., Chernova A.A., Shul'man V.A. et al. The role of connexin 40 gene polymorphism in the pathogenesis of hereditary sick sinus syndrome. *CardioSomatika* 2011; (1): 41–44. Russian (Никулина С.Ю., Чернова А.А., Шульман В.А. и др. Роль полиморфизма гена коннексина-40 в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла. *Кардиосоматика* 2011; (1): 41–44).
- Lomasney J.W., Lorenz W., Allen L.F. et al. Expansion of the alpha 2-adrenergic receptor family: cloning and characterization of a human alpha 2-adrenergic receptor subtype, the gene for which is located on chromosome 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 13(87): 5094–5098.
- Regan J.W., Koblika T.S., Yang-Feng T.L. et al. Cloning and expression of a human kidney cDNA for an alpha 2-adrenergic receptor subtype. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 17(85): 6301–6305.

38. Hein L., Altman J.D., Koblika B.K. Two functionally distinct alpha2-adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission. *Nature* 1999; 6758(402): 181–184.
39. Woldemussie E., Wijono M., Pow D. Localization of alpha 2 receptors in ocular tissues. *Visual Neuroscience* 2007; 24: 745–756.
40. Heinonen P., Koulu M., Pesonen U. et al. Identification of a three-amino acid deletion in the alpha-2B-adrenergic receptor that is associated with reduced basal metabolic rate in obese subjects. *J Clin Endocr Metab* 1999; 84: 2429–2433.
41. Suzuki N., Matsunaga T., Nagasumi K. et al. Alpha(2B)-adrenergic receptor deletion polymorphism associates with autonomic nervous system activity in young healthy Japanese. *J Clin Endocr Metab* 2003; 88: 1184–1187.
42. Zhang H.F., Li X.L., Xie S.F. et al. ADRA2B gene insertion/deletion polymorphism and artery compliance. *Chin Med J (Engl)* 2005; 21(118): 1797–1802.
43. Laaksonen D.E., Siitonen N., Lindström J. et al. Physical activity, diet, and incident diabetes in relation to an ADRA2B polymorphism. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 2(39): 227–232.
44. Li L.H., Li Y., Wen Y., Wang J.G. Anthropometric and metabolic phenotypes in relation to the ADRA2B deletion/insertion polymorphism in Chinese population. *J Hypertens* 2008; 11(26): 2161–2167.
45. Fava C., Montagnana M., Guerriero M. et al. Chromosome 2q12, the ADRA2B1/D polymorphism and metabolic syndrome. *J Hypertens* 2009; 9(27): 1794–1803.
46. Duling L.C., Cherng T.W., Griego J.R. et al. Loss of alpha2B-adrenoceptors increases magnitude of hypertension following nitric oxide synthase inhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 5(291): 2403–2408.
47. Kintsurashvili E., Shenouda S., Ona D. et al. Hypertension in transgenic mice with brain-selective overexpression of the alpha(2B)-adrenoceptor. *Am J Hypertens* 2009; 11(22): 41–45.
48. Chen Q.J., Lu L., Jin C. et al. Insertion/insertion genotype of $\alpha(2B)$ -adrenergic receptor gene polymorphism is associated with silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2010; 15(43): 1201–1204.
49. Chernova A.A., Nikulina S.Iu., Shul'man V.A. et al. Polymorphisms of 2B-adrenergic receptor and endothelial NO-Synthase genes in genesis of the hereditary sick sinus node syndrome. *Kardiologija*. 2011; 51(6): 55–59. Russian (Никилина С.Ю. Шильман В.А. Чернова А.А. и др. Полиморфизмы генов альфа2B-адренергического рецептора и эндотелиальной NO-синтазы в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла. *Кардиология* 2011; 51(6): 55–59).
50. Alvarez R., Gonzalez P., Batalla A. et al. Association between the NOS3 (-786 T/C) and the ACE (I/D) DNA genotypes and early coronary artery disease. *Nitric Oxide* 2001; 4(5): 343–348.
51. Casas J.P., Bautista L.E., Humphries S.E., Hingorani A.D. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. *Circulation* 2004; 11(109): 1359–1365.
52. Dosenko V.E., Zagory V.Y., Moibenko O.A., Parkhomenko A.N. Pathophysiological aspects of genetic polymorphism of endothelial NO-synthase. *Physiological Journal* 2002; 6(48): 86–102. Ukrainian (Досенко В.Є., Загорій В.Ю., Мойбенко О.О., Пархоменко О.М. Патолофізіологічні аспекти генетичного поліморфізму ендотеліальної NO-синтази. *Фізіол журн* 2002; 6(48): 86–102).
53. Saini V., Bhatnagar M.K., Bhattacharjee J. Association of endothelial dysfunction with endothelin, nitric oxide and eNOS Glu298Asp gene polymorphism in coronary artery disease. *Dis Markers* 2011; 4(31): 215–22.
54. Li Y.Y. Endothelial nitric oxide synthase G894T gene polymorphism and essential hypertension in the Chinese population: a meta-analysis involving 11,248 subjects. *Intern Med* 2011; 19(50): 2099–2106.
55. Niu W., Qi Y. An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension. *PLoS One* 2011; 9(6): 242–266.
56. Parkhomenko A.N., Kozhukhov S.N., Lutay Ya.M. i dr. T-786C polymorphism in the promoter of the gene of endothelial NO-synthase: association with the efficacy of thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Ukrainian Medical Journal* 2008; 66(4): 20–23. Russian (Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., Лугай Я.М. и др. Полиморфизм T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Украинский Медицинский Часопис* 2008; 66(4): 20–23).
57. Battelino N., Sebestjen M., Keber I. et al. Endothelial nitric oxide synthase T(-786)C polymorphism in children and adolescents with type 1 diabetes and impaired endothelium-dependent dilatation. *Horm Res Paediatr* 2011; 4(76): 248–253.
58. Kang J.H. et al. Reproductive factors and NOS3 variant interactions in primary open-angle glaucoma. *Mol Vis* 2011; 17: 2544–2551.
59. Shul'man V.A., Nikulina S.Iu., Dudkina K.V. et al. Polymorphisms of α -2- β -adrenergic receptor and endothelial NO-synthase genes in patients with atrial fibrillation. *Kardiologija* 2011; 8(51): 54–58. Russian (Шильман В.А., Никилина С.Ю., Дудкина К.В. Полиморфизм генов α -2- β -адренорецепторов и эндотелиальной NO-синтазы у больных с фибрилляцией предсердий. *Кардиология* 2011; 8(51): 54–58).

Поступила: 12.03.2012

Принята в печать: 09.07.2012

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВАРИАБЕЛЬНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

В.М. Горбунов*

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

Современные представления о вариабельности артериального давления

В.М. Горбунов*

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

Вариабельность артериального давления (ВАД) в современном представлении охватывает несколько показателей, связанных с различными физиологическими факторами. Все эти индексы объединяет расчет с использованием стандартного отклонения от среднего (SD) или более сложных формул, включающих SD. Основными разновидностями ВАД в настоящее время считаются: 24-часовая (определяется на основании суточного мониторирования АД – СМАД), ВАД средней продолжительности (самоконтроль АД – СКАД), долгосрочная ВАД «от визита к визиту» (традиционные измерения АД). В течение многих лет предметом изучения была преимущественно 24-часовая ВАД. В последнее время в научной литературе существенное внимание уделяется оценке ВАД «от визита к визиту». Ретроспективный мета-анализ показал, что в когортах пациентов, перенесших мозговую инсульт либо транзиторную ишемическую атаку, данный показатель был сильным и независимым от среднего уровня АД предиктором инсульта. В исследовании ASCOT-BPLA вариабельность систолического АД «от визита к визиту» также оказалась сильным предиктором инсульта и коронарных событий. В течение всего срока наблюдения в группе лечения амлодипином/периндоприлом долгосрочная ВАД была значительно ниже, чем в группе лечения атенололом/диуретиком, что ассоциировалось с меньшим риском сердечно-сосудистых осложнений. Однако, концепция использования ВАД «от визита к визиту» для стратификации риска и контроля эффективности антигипертензивной терапии связана с серьезными ограничениями (основные данные получены в анализах post hoc, трудности объективной оценки прогностической значимости показателей, их зависимость от приверженности лечению и др.). Перспективным методом для анализа ВАД является метод СКАД, который, возможно, представляет собой «золотую середину» между СМАД и традиционными измерениями АД. Для оценки клинической значимости различных параметров ВАД требуются новые, специально спланированные проспективные сравнительные исследования.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вариабельность артериального давления, традиционные измерения артериального давления, суточное мониторирование артериального давления, самоконтроль артериального давления.

РФК 2012;8(6):810–818

Modern views on the variability of blood pressure

V.M. Gorbunov*

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

Nowadays conception of blood pressure (BP) variability (BPV) includes a number of indicators related to various physiological factors. All the indexes are calculated with the standard deviation (SD) or more complex formulas, including SD. BPV main varieties are considered a 24-hour BPV (measured by ambulatory BP monitoring – ABPM), midterm BPV (BP self-control or home BP – HBP), and long-term, visit-to-visit, BPV (traditional BP measurement or office BP – OBP). The 24-hour BPV was the main subject of study for many years. Recently significant attention has been paid to the visit-to-visit BPV assessment. Retrospective meta-analysis showed that in a cohort of patients after stroke or transient ischemic attack, this index was a strong and independent (from the average BP level) predictor of stroke. In ASCOT-BPLA study visit-to-visit systolic BPV also was a strong predictor of stroke and coronary events. Long-term BPV in patients of amlodipine/perindopril treatment group was significantly lower than this in patients of atenolol/diuretic group during the follow-up that was associated with a lower risk of cardiovascular complications. However, the concept of visit-to-visit BPV use for risk stratification and monitoring of antihypertensive therapy efficacy is associated with significant limitations (basic data is obtained in the post hoc analysis, difficulties in objective evaluation of prognostic significance of indicators, their dependence on medication adherence, etc.). The HBP self-control is a promising approach to the BPV analysis; it may be the "happy medium" between ABPM and OPB. New-designed prospective comparative studies are needed to evaluate the clinical significance of the various BPV parameters.

Key words: arterial hypertension, blood pressure variability, office blood pressure, ambulatory blood pressure, home blood pressure.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(6):810–818

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

В течение многих лет известно, что уровень АД у человека подвержен значительным спонтанным колебаниям [1]. Причины вариабельности АД (ВАД) относительно некоего «истинного» уровня АД многообразны, но их можно четко разделить на две основные группы. Первая из них отражает возможные погрешности в измерении (несоблюдение техники измерения, недостаточная квалификация измеряющего, неисправный прибор). Другую группу причин можно определить как биологическую ВАД (true biological variability) [2]. Биологическая ВАД многообразна. Прежде всего, вспоминается 24-часовая ВАД, на которую влияет не только снижение АД во время сна, но и физическая активность субъекта в течение суток, а также психоэмоциональные факторы различной интенсивности и продолжительности. АД «вариабельно» и в течение более

коротких отрезков времени — часы, минуты и даже между отдельными сердечными сокращениями (beat-to-beat variability) и в течение более длительных периодов — дни, месяцы, времена года. Наконец, к ВАД можно условно отнести возрастные изменения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД. Известно, что САД с возрастом увеличивается, а ДАД претерпевает характерные двухфазные изменения [3].

В течение многих лет интерес исследователей был сосредоточен на 24-часовой ВАД. Независимое от среднего уровня АД прогностическое значение этого показателя в отношении риска сердечно-сосудистой смертности было сравнительно недавно подтверждено в крупном исследовании PAMELA [4]. Были разработаны новые, более точные индексы для вычисления суточной ВАД (см. ниже). Несмотря на это, мнение специалистов относительно важности оценки ВАД у больных АГ оставалось скептическим. Считается, что прогностическое значение вышеупомянутых индексов в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при включении в модель усредненных значений

Сведения об авторе:

Горбунов Владимир Михайлович — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических инфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

АД весьма ограничена [5]. Сомнения вызывает также информативность 24-часовой ВАД в оценке эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) [6].

Ситуация резко изменилась в марте 2010 г., когда одновременно в журналах Lancet и Lancet Neurology были опубликованы 4 статьи, посвященные ВАД [7–10]. Первым автором в трех публикациях выступил Р.М. Rothwell. Научная новизна этих работ заключалась в переносе акцента на значение *долгосрочной* ВАД (так называемой ВАД «от визита к визиту») как предиктора ССО. По мнению N. Poulter [2] «если результаты анализов, включенных в эти публикации верны, то это означает необходимость коренного пересмотра наших представлений об АД как факторе риска ССО, а также о том, как мы должны измерять, контролировать и мониторировать АД». Новая концепция ВАД нашла в научных кругах много сторонников. Следует отметить, однако, что некоторые авторитетные исследователи настроены по отношению к новой «идеологии» достаточно скептически [11, 12].

Определение вариабельности артериального давления

В первой значительной отечественной работе по суточному мониторингованию АД (СМАД) ВАД определяется как «отклонения от кривой суточного ритма» [13]. Это определение превосходно описывает современные методы анализа 24-часовой ВАД, но не может быть применено к используемым в последнее время методам анализа ВАД на основании результатов традиционных измерений АД и самоконтроля АД (СКАД).

Мы предлагаем следующее определение: *ВАД — отклонения АД от среднего уровня, выражаемые стандартным отклонением от среднего (SD) или родственными SD индексами* [14]. Согласно современным представлениям к ВАД не относятся, например, циркадные колебания или утренний подъем АД [15].

Условная классификация вариабельности артериального давления

1. Ритмические колебания АД (beat-to-beat variability), связанные с автономным функционированием сердечно-сосудистой системы и дыхательным циклом. Эта разновидность ВАД изучается преимущественно в фундаментальных научных исследованиях.

2. ВАД в рамках визита (within-visit variability) — колебания АД при сравнении 3-х (нескольких) последовательных традиционных измерений в ходе одного визита к врачу. Изучена мало, поскольку до настоящего времени анализировалась преимущественно одной исследовательской группой на материале когорт TIA (Transient ischemic attack) и ASCOT [7–10]. Формально эту ВАД можно определить как краткосрочную, одна-

ко нельзя не отметить принципиальные не только количественные, но и качественные отличия от 24-часовой ВАД: на «внутривизитную» ВАД существенное влияние оказывает тревожная реакция на измерение, в то время как результаты СМАД от этого ограничения практически свободны.

3. Для оценки *суточной* ВАД в публикации А.Н. Рогозы и соавт. [13] предлагается отдельно анализировать этот показатель в периоды сна и бодрствования; авторским коллективом на основании статистических методов были разработаны соответствующие нормативы. Действительно, оценка 24-часовой ВАД как SD связана с существенными ограничениями: во-первых, на данный показатель влияют циркадные колебания АД, кроме того, не учитывается последовательность в которой выполнялись измерения. В настоящее время наиболее актуальны два показателя суточной ВАД: рассчитанный с поправкой на фактическую продолжительность дневного и ночного периодов (SDdn), и средняя реальная ВАД (average real variability — ARV₂₄). SDdn (G. Bilo и соавт.) [16], рассчитывается по формуле:

$$\frac{(SD_{\text{день}} \times \text{продолжительность «дня»} + SD_{\text{ночь}} \times \text{продолжительность «ночи»})}{\text{суммарная продолжительность «дня» и «ночи»}}.$$

Этот метод простейшим образом устраняет влияние перепада «день-ночь» на ВАД. ARV₂₄ (L. Mena и соавт.) [17] усредняет абсолютную разность уровней АД между последовательными измерениями и, таким образом, в отличие от SD и SDdn учитывает последовательность, в которой выполнялись измерения. Метод расчета AVR₂₄ близок к методу, некогда предложенному Н. Schachinger (1989), однако учитывает также величину интервалов между измерениями:

$$ARV = \frac{1}{\sum w} \sum_{i=1}^{n-1} w \cdot (AD_{i+1} - AD_i)$$

(w — интервал между АД_{i+1} и АД_i) — см. рис. 1.

На рисунке 1 представлен способ расчета SDdn, а также проиллюстрированы случаи, в которых этот показатель значительно переоценивает (рисунок слева), либо недооценивает ВАД. В последних двух случаях наиболее точную информацию дает ARV₂₄. Нельзя не отметить, что близкий по смыслу к рассмотренным показателям был предложен еще в цитированной работе А.Н. Рогозы и соавт. [13].

4. Вариабельность АД в разные дни (day-to-day variability). Определяется на основании СКАД (обычно 5–7 последовательных дней). ВАД рассчитывается как SD отдельно для утреннего и вечернего периодов. Измерения, выполненные в течение каждой «сессии» (по 3 утром или вечером) предварительно усредняются [18, 19].

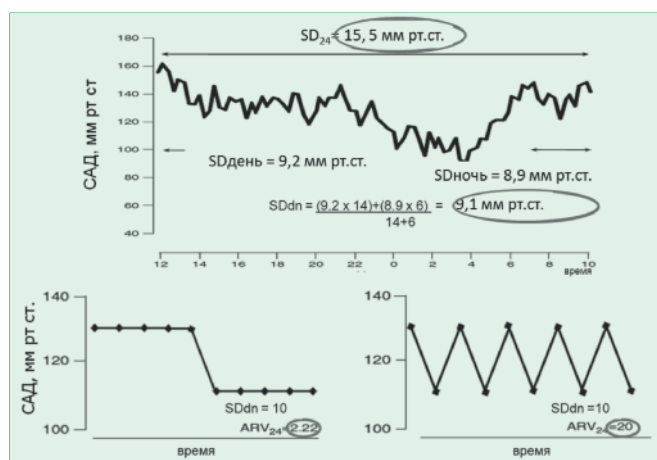


Рисунок 1. Анализ суточной вариабельности АД [5, 18]

ВАД средней продолжительности занимает промежуточное положение между 24-часовой и долгосрочной ВАД. Преимущества такого способа оценки ВАД связаны с общими преимуществами СКАД (доступность, повышение приверженности больных лечению).

5. Долгосрочная ВАД — отклонения АД от среднего уровня, регистрируемые в течение длительных промежутков времени (недели, месяцы). На практике оценивается как ВАД «от визита к визиту» (visit-to-visit variability) на основании традиционных клинических измерений АД. Эта разновидность ВАД определяется как SD или как коэффициент вариации (CV), равный SD/M , где M — среднее значение АД. Однако, поскольку SD и CV хотя и слабо, но достоверно коррелируют с усредненным уровнем АД, для описания ВАД «от визита к визиту» был выведен более точный коэффициент VIM (variation independent of mean), не зависящий от уровня АД [20]. VIM вычисляется по формуле SD/M^x . Величина возведения в степень (x) определяется для каждой выборки отдельно на основании подгонки кривой по следующему графику: по оси Y откладывается SD, по оси X — средние величины АД. Подгонка проводится с таким условием, чтобы коэффициент корреляции между SD и средними величинами АД равнялся нулю. Очевидно, что такие сложные расчеты являются прерогативой крупных научных исследований.

6. Сезонная ВАД. Известно, что наименьшие значения АД определяются в летнее время, наибольшие — в зимнее. Сезонная ВАД может определяться всеми доступными методами измерения АД. По-видимому, наиболее перспективным из них является СМАД, поскольку анализ сезонной ВАД должен сочетаться с изучением циркадного ритма АД в разные времена года [21].

Таким образом, основными разновидностями ВАД в настоящее время считаются: 24-часовая (определяется на основании СМАД), ВАД средней продолжительности (СКАД), долгосрочная ВАД «от визита к визиту» (традиционные измерения АД) [15].

Прогностическое значение ВАД

Прогностическое значение 24-часовой ВАД изучалось в течение длительного времени. Ограничениями многих известных исследований были недостаточная статистическая мощность, селективность групп пациентов, использование произвольных нормативов ВАД, учет исключительно фатальных конечных точек. Надо также отметить, что в данном аспекте изучались в основном SD для САД и ДАД, т.е. показатели, включающие компоненты суточного ритма. В базе IDACO [5] прогностическое значение ВАД изучалось как с поправкой на 24-часовое АД, так и без этой поправки. Без поправки (adjusted model) вариабельность САД была достоверно информативна в отношении как общей, так и сердечно-сосудистой смертности ($p \leq 0,04$; табл. 1). При включении в модель 24-часового САД (fully adjusted model) 24-часовая SD и SDdn потеряли прогностическую значимость ($p \geq 0,71$). В то же время показатели вариабельности ДАД сохранили информативность и после поправки на усредненный уровень АД.

В целом все же результаты IDACO показывают ограничения использования ВАД для стратификации риска. Даже наиболее «уточенный» показатель ARV_{24} оказался «на грани» независимой информативности. При анализе комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки абсолютный риск возрастал как с увеличением 24-часового АД, так и ARV_{24} . Однако при учете 24-часового АД ARV_{24} объяснял только 0,1 % риска. Авторы приводят несколько причин, объясняющих ограниченное прогностическое значение ВАД. Во-первых, это трудность учета влияния АГТ на ВАД; во-вторых, ограниченная воспроизводимость (по нашему мнению, однако, это относится только к SD).

Таким образом, краткосрочная вариабельность АД формально является независимым фактором риска ССО. Но при учете усредненных уровней АД информативность этих показателей ограничена. По сравнению с SD ARV_{24} и SDdn точнее описывают ВАД.

В последнее время появились данные о прогностическом значении ВАД, определяемой на основе СКАД. В исследовании Ohasama повышенные величины ВАД средней продолжительности ассоциировались со статистически значимым повышением смертности от мозгового инсульта [18]. В финском популяционном исследовании утренняя ВАД оказалась независимым фактором риска ССО [19]. Общим ограничением этих исследований является отсутствие сопоставления с данными СМАД и клинических измерений АД.

Наиболее актуально в настоящее время прогностическое значение долгосрочной ВАД. Первоначальные наблюдения в когорте UK-TIA [23] привели P. Rothwell к гипотезе, что причиной инсультов и транзиторных ишемических атак могут быть, скорее, эпизоды повышения

Таблица 1. Взаимосвязь относительного риска ССО и 24-часовой ВАД [22]

Исходы (число событий)	САД			ДАД		
	SD	SD _{dn}	ARV ₂₄	SD	SD _{dn}	ARV ₂₄
ВАД, мм рт. ст.	15,6	12,2	11,2	11,8	9,1	8,5
СМЕРТНОСТЬ						
Общая (n=1242)						
С поправкой на основные ФР	1,05 (0,98-1,13)	1,13 (1,06-1,21)***	1,14 (1,06-1,22)***	1,11 (1,04-1,19)***	1,17 (1,09-1,24)***	1,12 (1,05-1,19)***
С поправкой на основные ФР и 24АД	1,00 (0,94-1,07)	1,08 (1,01-1,15)*	1,11 (1,04-1,18)***	1,09 (1,03-1,16)**	1,16 (1,09-1,23)***	1,13 (1,07-1,19)***
Сердечно-сосудистая (n=487)						
С поправкой на основные ФР	1,11 (1,00-1,24)*	1,13 (1,02-1,26)*	1,23 (1,11-1,36)***	1,21 (1,10-1,34)***	1,24 (1,13-1,36)***	1,27 (1,17-1,38)***
С поправкой на основные ФР и 24АД	1,03 (0,93-1,13)	1,08 (1,01-1,15)	1,17 (1,07-1,28)*	1,15 (1,05-1,26)**	1,18 (1,08-1,29)***	1,21 (1,12-1,31)***
ФАТАЛЬНЫЕ/НЕФАТАЛЬНЫЕ СОБЫТИЯ						
Сердечно-сосудистые (n=1049)						
С поправкой на основные ФР	1,13 (1,06-1,22)***	1,15 (1,07-1,24)***	1,19 (1,11-1,27)***	1,15 (1,07-1,23)***	1,16 (1,09-1,24)***	1,16 (1,09-1,23)***
С поправкой на основные ФР и 24АД	1,02 (0,96-1,09)	1,04 (0,97-1,11)	1,07 (1,00-1,14)*	1,05 (0,99-1,12)	1,07 (1,01-1,14)*	1,07 (1,01-1,13)*
Кардиальные (n=577)						
С поправкой на основные ФР	1,13 (1,02-1,24)*	1,11 (1,01-1,23)*	1,11 (1,00-1,22)*	1,10 (1,00-1,20)*	1,11 (1,02-1,21)***	1,10 (1,01-1,20)***
С поправкой на основные ФР и 24АД	1,03 (0,94-1,12)	1,01 (0,92-1,13)	1,03 (0,94-1,13)	1,02 (0,94-1,11)	1,03 (0,95-1,12)	1,02 (0,94-1,11)
Коронарные (n=421)						
С поправкой на основные ФР	1,11 (0,99-1,24)	1,09 (0,97-1,22)	1,06 (0,94-1,19)	1,07 (0,96-1,19)	1,08 (0,97-1,19)	1,07 (0,97-1,19)
С поправкой на основные ФР и 24АД	0,98 (0,88-1,09)	1,04 (0,93-1,16)	1,03 (0,93-1,14)	1,02 (0,93-1,13)	1,02 (0,92-1,29)	1,02 (0,92-1,12)
Мозговой инсульт (n=457)						
С поправкой на основные ФР	1,13 (1,01-1,26)*	1,16 (1,04-1,30)*	1,25 (1,13-1,39)***	1,22 (1,13-1,35)***	1,22 (1,10-1,35)***	1,26 (1,14-1,38)***
С поправкой на основные ФР и 24АД	0,98 (0,88-1,09)	1,03 (0,92-1,14)	1,10 (1,00-1,21)	1,08 (0,99-1,19)	1,09 (0,99-1,20)	1,14 (1,05-1,23)*

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; SD, SD_{dn}, AVR₂₄ – см. в тексте
Коронарные события – смерть от ИБС, внезапная смерть, нефатальный инфаркт миокарда и коронарная реваскуляризация;
Кардиальные события – коронарные события+фатальная и нефатальная сердечная недостаточность

АД и, следовательно, ВАД, чем высокие усредненные уровни АД.

Впоследствии эти наблюдения были уточнены и подтверждены на материале четырех когорт пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт [24–27]. Полученные результаты вкратце сводятся к следующему: среднее САД по данным нескольких визитов было достоверным предиктором инсульта во всех когортах, однако ВАД «от визита к визиту» (SD, CV, VIM) оказалась более сильным предиктором, статистическая значимость которого после поправки на усредненный уровень АД не была утеряна (табл. 2).

Возникает вопрос – можно ли проследить такие же закономерности в популяции больных АГ в целом? Для ответа на него в базе данных ASCOT была дополнительно проанализирована взаимосвязь риска ССО, вызванных

ИБС, и инсульта с тремя параметрами ВАД: «внутри-визитной» (3 измерения АД), 24-часовой (в подгруппе 1905 пациентов) и «межвизитной». Дополнительно было проведено сравнение влияния двух использованных схем АГТ (атенолол/тиазидный диуретик и амлодипин/периндоприл) на ВАД. Наконец, для оценки возможного прогностического значения выявленных различий была использована модель Кокса.

Вариабельность САД «от визита к визиту» и в этом исследовании оказалась сильным предиктором инсульта и коронарных событий, независимым от среднего уровня АД (рис. 2). На рисунке видно, что риск обоих ССО больше возрастает в верхних децилях CV САД, чем в верхних децилях усредненного САД [7]. ВАД, оценивавшаяся на основании СМАД, и все другие параметры АД («внутривизитная» ВАД, максимальные и ми-

Таблица 2. Риск в верхней децили ВАД относительно нижней децили [7]

Показатель	UK-TIA Aspirin Trial	ASCOT-BPLA trial*		ESPS-1**	Dutch TIA trial
		Группа атенолола/ тиазид	Группа периндоприла/ амлодипина		
SD САД	4,84 (3,03–7,74)	4,29 (1,78–10,36)	4,39 (1,68–11,50)	1,78 (1,21–2,62)	3,53 (1,63–6,87)
CV САД	3,82 (2,54–5,73)	3,51 (1,56–7,93)	3,25 (1,32–8,00)	2,22 (1,52–3,22)	3,41 (1,62–7,19)
VIM САД	3,27 (2,06–5,21)	3,96 (1,66–9,43)	3,57 (1,38–9,19)	1,86 (1,28–2,69)	1,83 (0,76–4,39)

* – с поправкой на усредненную величину АД; ** – только группа плацебо. Данные представлены в виде ОР (95% ДИ)

нимальные значения АД и т.д.) были более слабыми предикторами этих же ССО. Сходные результаты были получены для показателей ДАД, однако их проспективное значение было ниже, чем у показателей САД.

По данным множественного логистического регрессионного анализа ВАД увеличивалась с возрастом, была выше у женщин, больных диабетом, курильщиц, при фибрилляции предсердий, а также при наличии

в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки. Однако, несмотря на влияние этих факторов, рандомизация в группу лечения атенололом/тиазидным диуретиком оказалась наиболее сильным предиктором повышения ВАД. Соответственно ВАД «от визита к визиту», например, CV в группе лечения амлодипином/периндоприлом была значительно меньше в течение всего срока наблюдения (рис. 3; [7]). В модели Кокса

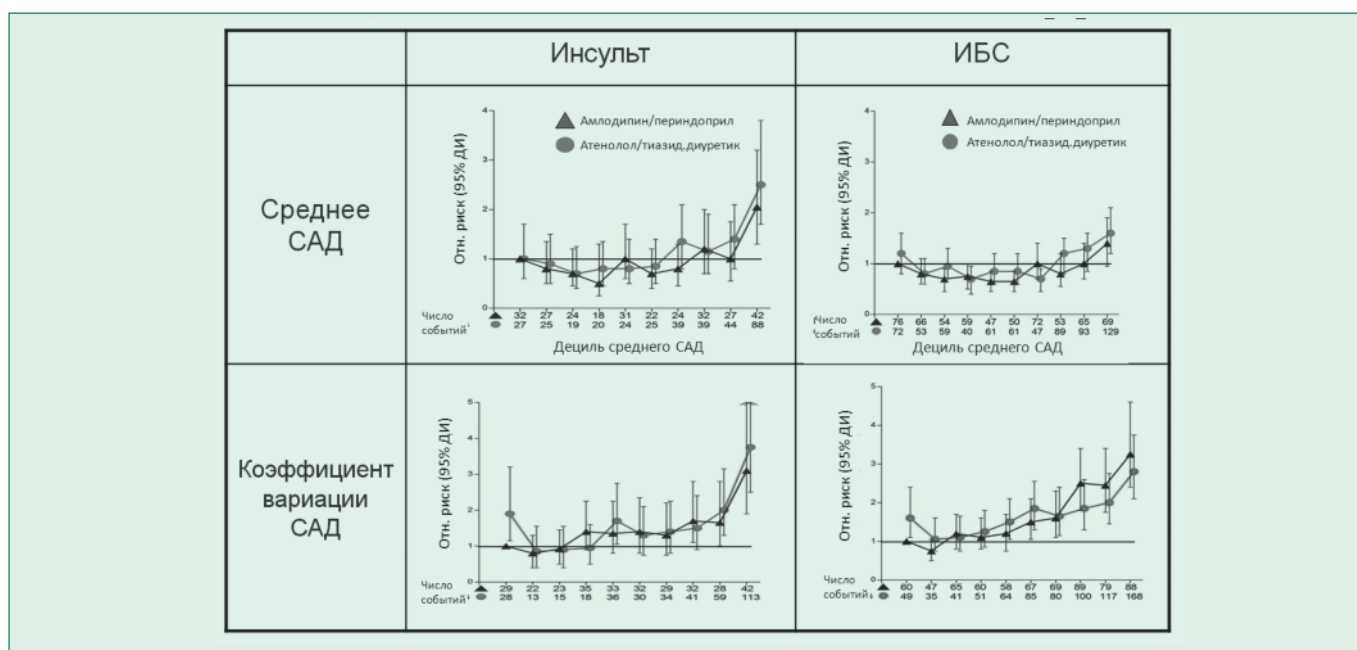


Рисунок 2. Среднее САД, вариабельность САД и риски инсульта и ИБС в исследовании ASCOT-BPLA [7]

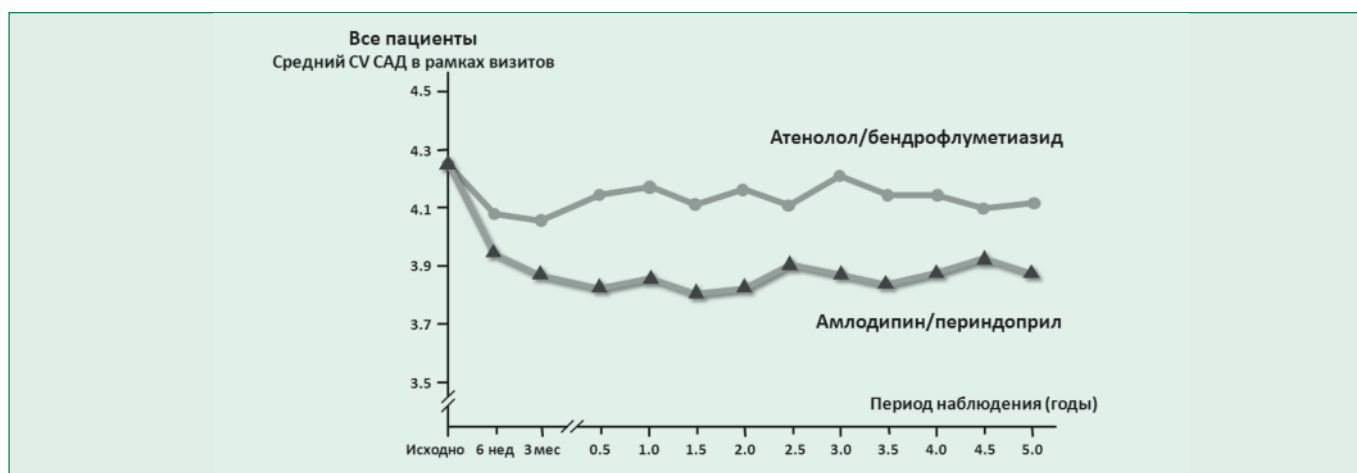


Рисунок 3. ASCOT-BPLA: комбинация амлодипина и периндоприла снижает вариабельность АД [7]

относительный риск инсульта и коронарных ССО в зависимости от рандомизации (амлодипин/периндоприл против атенолол/тиазидный диуретик) составил, соответственно 0,78 и 0,85, что статистически значимо. Значимость сохранялась и после поправки на усредненный уровень САД, однако добавление в модель любого показателя долгосрочной ВАД (SD, CV, VIM) делало различия статистически незначимыми. Таким образом, именно различия в величинах ВАД «от визита к визиту» определяющим образом повлияли на прогноз.

Эти представления нашли подтверждение в некоторых последующих исследованиях. При анализе данных III Национального исследования здоровья и питания в США (NHANES III, [28]) было показано, что высокая ВАД САД «от визита к визиту» взаимосвязана с повышенной смертностью в общей популяции. Этот важный результат был получен, несмотря на, казалось бы, явные ограничения исследования (расчет ВАД на основании всего двух визитов, взаимосвязь изучаемого показателя с возрастом, полом, средним уровнем АД, наличием инфаркта миокарда в анамнезе).

Влияние антигипертензивной терапии на вариабельность артериального давления

Вышеописанные результаты, свидетельствующие о разном влиянии двух схем лечения на ВАД, вновь поставили вопрос о ВАД как о мишени АГТ. Такая постановка вопроса долгое время вызывала скептическое отношение. Одной из главных причин этого была зависимость ВАД от среднего уровня АД и возраста. Однако данные последних исследований вызвали новый интерес к проблеме и продемонстрировали «способность» традиционных способов регистрации АД (не только клинического измерения АД, но также СМАД и СКАД) при использовании соответствующих методов анализа данных определять весьма тонкие и специфические фармакодинамические эффекты антигипертензивных препаратов (АГП). В настоящее время, безусловно, наиболее актуально использование для этой цели традиционных измерений АД в течение нескольких визитов. С методологической точки зрения важно предварительно рассмотреть соответствующие возможности СМАД и СКАД.

Современные способы оценки влияния АГТ на ВАД с помощью СМАД можно продемонстрировать на примере недавно законченного исследования Y. Zhang и соавт. [29]. Анализировались данные СМАД у 577 больных (исходно и через 3 мес АГТ, программа X-CELLENT). Было сформировано 4 параллельных группы: (прием плацебо, амлодипина, кандесартана либо индапамида-ретард). Все три «активных» АГП вызывали выраженный антигипертензивный эффект. Однако только амлодипин и индапамид, но не кандесар-

тан снижали 24-часовую ВАД. ARV_{24} (см выше) достоверно снижалась лишь на фоне лечения амлодипином. При этом снижение ВАД при лечении амлодипином было взаимосвязано со снижением среднего уровня АД и вариабельности ЧСС, в то время как аналогичный эффект индапамида был ассоциирован лишь со снижением ночной вариабельности ЧСС. После поправки на величину снижения усредненных цифр АД снижение всех коэффициентов ВАД за исключением 24-часового SD оставалось достоверным.

В работе Y. Matsui и соавт. [30] ВАД средней продолжительности (day-by-day variability) оценивалась на основании СКАД. Период наблюдения составил 24 нед, визиты в клинику осуществлялись с интервалом в 4 нед, СКАД перед каждым визитом проводилось в течение 5 последовательных дней. ВАД оценивалась простейшим способом (как SD). Основным результатом данного исследования является тот факт, что добавление антагониста кальция (АК) азелнидипина к лечению блокатором рецепторов ангиотензина II (олмесартан) приводило к значительно большему снижению ВАД (и вариабельности ЧСС), чем добавление дигидрохлортиазида при сходном снижении средних уровней АД в обеих группах. Кроме того, снижение ВАД при лечении азелнидипином было независимо от других факторов, взаимосвязано со снижением скорости пульсовой волны (оценивалась прибором SphygmoCor).

В дополнительном анализе исследования ASCOT был показан преимущественный эффект АК амлодипина и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла на долгосрочную ВАД. Для оценки влияния различных классов АГП на ВАД A. Webb и соавт. [10] провели метаанализ 389 исследований. Несмотря на существенные различия в результатах, включенных в анализ исследований, в целом в наибольшей степени ВАД снижалась под действием АК, на втором месте по выраженности эффекта оказались петлевые диуретики. Наименее благоприятный эффект оказывали β -адреноблокаторы. Серьезным ограничением данного мета-анализа является использование «суррогатного» показателя межиндивидуальной ВАД SD^2 (т.е. в целом по группе) для оценки внутрииндивидуальной ВАД «от визита к визиту» (у конкретного пациента). Однако полученные результаты согласуются с данными о профилактическом влиянии антигипертензивных препаратов в отношении инсульта (наибольший эффект АК и наименьший — β -адреноблокаторов [31]).

Концепция вышеописанного метаанализа была подвергнута серьезной критике в работе G. Mancía и соавт., анализировавших данные исследования ELSA [12]. Как известно, ELSA — проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование, в котором сравнивалась эффективность влияния атенолола и лацидипина на толщину интима-медиа сон-

ных артерий у больных с мягкой и умеренной АГ. Период наблюдения составил 4 года. Долгосрочная ВАД вычислялась как CV при наличии у пациентов данных измерения клинического АД как минимум на 7 визитах (интервалы — 6 мес), либо 3 СМАД (интервалы — 1 год). Следовательно, были возможны два способа расчета долгосрочной ВАД. ВАД «от визита к визиту» по данным СМАД (не путать с 24-часовой ВАД!) была на 20–25% меньше и слабо коррелировала ($r^2 < 0,022$) с аналогичной ВАД, вычислявшейся на основании клинических измерений. Взаимосвязь между ВАД «от визита к визиту» по данным СМАД и «традиционной» 24-часовой ВАД также была весьма ограниченной ($r^2 < 0,026$), при этом величина последней была в 2–3 раза больше. Авторам не удалось обнаружить существенных различий во влиянии двух АГП на внутрииндивидуальную ВАД. В частности, это относится и к пациентам, получавшим монотерапию (в исследовании было возможно добавление к лечению дигидрохлортиазида). Межиндивидуальная ВАД была значительно больше по величине, чем внутрииндивидуальная, и не отражала с достаточной точностью результатов лечения. По заключению авторов: 1) ВАД «от визита к визиту», определяемая на основании СМАД, значительно отличается от этого же индекса, получаемого на основании традиционных измерений. Возникает вопрос — какой из показателей более важен с клинической точки зрения? 2) Межиндивидуальная ВАД у больных, получающих АГТ, резко отличается от внутрииндивидуальной ВАД и не может точно отражать колебания АД «от визита к визиту» у конкретного пациента.

Вполне вероятно, что результаты этого анализа также не являются «истиной в последней инстанции». В

частности, в статье [12] не изучался наиболее информативный индекс долгосрочной ВАД VIM, лацидипин сравнительно редко, во всяком случае, реже, чем амлодипин применяется в современной практике лечения АГ. Все это лишний раз свидетельствует о методической сложности изучаемой проблемы.

Механизмы ВАД

Вопрос о механизмах ВАД важен не только с теоретической, но и с практической точки зрения. Его рассмотрение позволяет наметить возможности использования различных показателей на практике, а также с известной осторожностью судить о сравнительной клинической ценности этих индексов. ВАД в современном понимании охватывает несколько показателей, связанных с различными физиологическими факторами (рис. 4).

Очень кратковременные колебания АД (секунды, минуты) отражают автономное центральное и рефлекторное регулирование уровня АД [32], а также изменения свойств сосудистой стенки [33]. 24-часовая ВАД в значительной степени зависит от активности субъекта, в том числе от цикла «бодрствование-сон». ВАД «от визита к визиту» может зависеть от многих факторов [11]: изменения АГТ, неточности в измерении АД, приверженность лечению, сезонные колебания АД. Последний фактор может воздействовать двояко: прямое влияние на АД высоких или низких температур окружающей среды или в связи с неправильной в принципе «коррекцией» АГТ в зависимости от погодных факторов [34]. Таким образом, ВАД «от визита к визиту» и сезонная ВАД могут быть взаимосвязаны. Этот факт отражает общую тенденцию к взаимозависимости различных показателей, связанных с измерением АД, которую никогда не

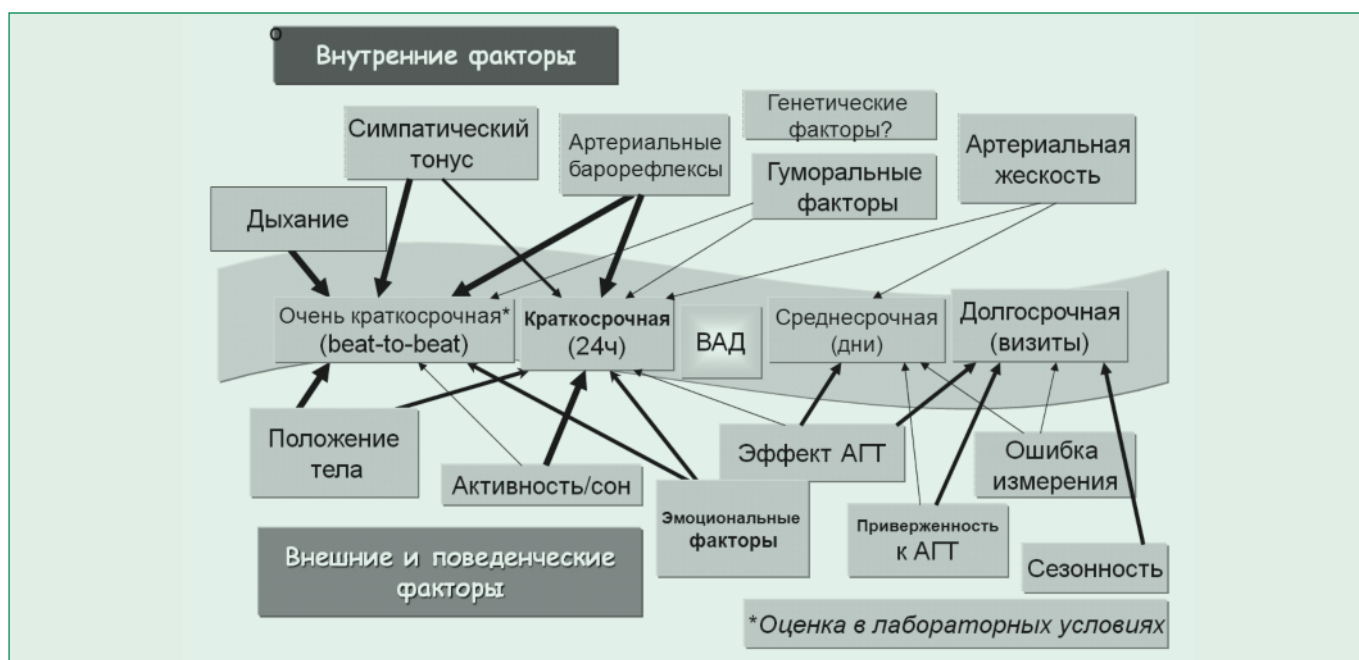


Рисунок 4. Различные виды ВАД и факторы, влияющие на них [11]

следует игнорировать. Безусловно, долгосрочная ВАД отражает и физиологические, спонтанные колебания АД.

ВАД средней продолжительности (day-by-day) занимает промежуточное положение между 24-часовой ВАД и ВАД «от визита к визиту» [11]. С одной стороны, домашние измерения, выполняемые в стандартных условиях, мало зависят от активности пациента. В этом отношении ВАД средней продолжительности ближе к ВАД «от визита к визиту». С другой стороны, «домашняя» ВАД имеет общие черты с 24-часовой ВАД: измерения проводятся в течение относительно короткого отрезка времени, во время которого основные физиологические характеристики больного и схема АГ неизменны. Влияние приверженности АГ на ВАД средней продолжительности при грамотном выполнении СКАД представляется маловероятным [11]. Поэтому, возможно, оценка ВАД с помощью СКАД является своего рода «золотой серединой» между СМАД и традиционными измерениями АД.

Интересны также возможные механизмы влияния АГП на ВАД. Одним из таких механизмов называют изменения артериальной жесткости. Впрочем, взаимосвязь с артериальной жесткостью легче объяснить применительно к краткосрочной ВАД [11]; труднее показать, каким образом изменения свойств сосудистой стенки могут повлиять на более долгосрочные разновидности ВАД. В частности, в исследовании Y. Matsui и соавт., [30] в процедуре многофакторного анализа, описывающей изменения среднесрочной ВАД, значимость скорости распространения пульсовой волны была на грани статистической достоверности.

Можно попытаться обосновать также данные, свидетельствующие о преимущественном влиянии на ВАД АК. Такой эффект, по-видимому, связан с повышением эффективности автономных регуляторных механизмов, в частности, барорефлекса [11]. Впрочем, это предположение базируется на результатах исследования по изучению краткосрочной и очень краткосрочной ВАД [35]. Поэтому применять его к изучению ВАД «от визита к визиту», например в исследовании ASCOT, следует с большой осторожностью (см. рис. 4).

Заключение

Несмотря на очевидную важность проблемы, ее многие методические аспекты (прогностическое значение, нормативы, распространенность повышенной ВАД в популяции пациентов АГ) нуждаются в дальнейшем изучении. В особенности это относится к показателям, определяемым на основании традиционных измерений АД: (ВАД «от визита к визиту» и внутривизитная ВАД).

Феномен внутривизитной ВАД в настоящее время изучен мало. Долгосрочной ВАД «от визита к визиту» было посвящено несколько крупных исследований, на основании которых P. Rothwell и соавт. [7–10] стремятся

сформулировать новую «идеологию» профилактических мероприятий в области АГ. Однако концепция использования долгосрочной ВАД для оценки риска у пациентов с АГ и как мишени АГТ имеет серьезные ограничения [36]:

1. Основные данные получены в анализах post hoc, что вело к сравнению нерандомизированных групп.

2. Требуется время для сбора информации о ВАД. Это затрудняет изучение прогностического значения показателей (не учитываются случаи «ранних» ССО).

3. Влияние на долгосрочную ВАД приверженности лечению. Сторонники практического использования ВАД «от визита к визиту» парируют это утверждение тем фактом, что закономерности, выявленные в исследовании ASCOT, становятся статистически даже более значимыми, если анализ проводится у всех пациентов, вне зависимости от их приверженности лечению [2]. Однако нельзя забывать, что мы имеем дело с анализом post hoc; кроме того, на долгосрочную ВАД может влиять также время приема АГП.

4. Низкая корреляция с ВАД «от визита к визиту», определяемой на основании СМАД (12). СМАД обладает несомненными преимуществами перед клиническим измерением АД (отсутствие тревожной реакции на измерение, лучшая воспроизводимость результатов и т.д.), и возможно, также лучше оценивает долгосрочную ВАД. Для этого, правда, необходимо выполнение как минимум трех повторных СМАД.

5. Использование межиндивидуальной ВАД как суррогатной меры ВАД «от визита к визиту», в частности, для оценки эффекта различных АГП.

Для решения назревших методических проблем в настоящее время проводится регистр ВАД. Это международный проспективный наблюдательный регистр примерно 13000 амбулаторных больных с подтвержденным диагнозом АГ. Период наблюдения составит 1 год, интервалы между визитами — 4 мес. В России исследование проходит под эгидой Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ).

Основные цели регистра [2]:

1. Дать характеристику пациентов с АГ по следующим показателям:

- а) Демографическим

- б) Клиническому профилю

- в) Принципам ведения больных и зарегистрированным «конечным точкам» после одного года наблюдения.

2. Дать количественную оценку внутрииндивидуальной внутривизитной ВАД и долгосрочной ВАД «от визита к визиту» для САД в зависимости от изученных характеристик больных.

3. Оценить взаимосвязь между вышеописанными видами ВАД и прогнозом пациентов.

4. Изучить влияние ведения больных АГ (включая медикаментозную терапию) на ВАД.

На наш взгляд, весьма актуально также определение нормативов ВАД, оценивающейся на основании традиционных измерений АД (по возможности, на основании анализа конечных точек, либо путем оценки распределения показателя в популяции), и разработка удобных в использовании номограмм или иных «суррогатных» методов для расчета долгосрочной ВАД в клинической практике.

Итак, в настоящее время точная оценка долгосрочной ВАД недоступна для практических врачей. Тем не менее, при ведении больных АГ следует уделить особое внимание тщательному выполнению повторных клинических измерений АД и контролю стабильности антигипертензивного эффекта. Согласно последним научным данным, весьма информативен также СКАД (не только измерения автоматических приборов, но и дневники пациентов!). Пристального

внимания заслуживают больные, у которых наблюдается значительные колебания уровня АД при повторных измерениях, даже в том случае, если усредненные значения АД у этих пациентов нормальны. Такая «эпизодическая гипертония» может быть индикатором повышенного риска ССО [7]. Задачей научных исследований в ближайшее время должна стать разработка доступных практически врачам методов оценки долгосрочной ВАД. В этом случае измерение ВАД в условиях повседневной клинической практики даст важную дополнительную информацию для оценки общего сердечно-сосудистого риска и эффективности лечения с точки зрения снижения риска ССО (инфарктов миокарда и особенно инсультов) у пациентов с АГ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Parati G., Di Rienzo M., Mancia G., Zanchetti A. Blood pressure variability. In: Zanchetti A, Mancia G, eds. Handbook of Hypertension. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier; 1997:117–169.
- Poulter N.R. Can we improve BP control rates? Lessons from the Health Survey for England 2006. *Medicographia* 2010; 32 (3): 227–234.
- Wolf-Maier K., Cooper R.S., Banegas J.R. et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and United States. *JAMA* 2003;289:2363–9.
- Mancia G., Bombelli M., Facchetti R. et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007;49:1265–70.
- Stolarz-Skrzypek K., Thijs L., Richart T. et al. Blood Pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension Research* 2010;33:757–766.
- Gorbunov V.M., Oganov R.G., Deev A.D. Comparative information value of different ways of analyzing the results of ambulatory blood pressure monitoring to assess the effectiveness of antihypertensive therapy. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2003;(1):17–25. Russian (Горбунов В.М., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2003;(1):17–25).
- Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:895–905.
- Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Effects of β -blockers and calcium channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:469–80.
- Rothwell P.M. Limitations of usual pressure hypothesis and the importance of variability, instability and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375:938–48.
- Webb A.J.S., Fisher U., Mehta Z., Rothwell P.M. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;374:906–15.
- Parati G., Bilo G. Calcium antagonist added to angiotensin receptor blocker: a recipe for reducing blood pressure variability? Evidence from day-to-day home blood pressure monitoring. *Hypertension* 2012;59:1091–1093.
- Mancia G., Facchetti R., Parati G., Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis: methodological aspects and effect of antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2012;30:1241–51.
- Arabidze G.G., editor. Daily monitoring of blood pressure in hypertension (methodological issues). Moscow: RKNPK; 1996. Russian (Арабидзе Г.Г., редактор. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии (методические вопросы). М.: РКНПК; 1996).
- Gorbunov V.M. Modern aspects of the practical use of ambulatory blood pressure monitoring. Moscow, 2012 (in print). Russian (Горбунов В.М. Современные аспекты практического использования суточного мониторирования артериального давления. М., 2012 (в печати)).
- Stergiou G.S., Parati G. How to best assess blood pressure? The ongoing debate on the clinical value of blood pressure average and variability. *Hypertension* 2011;57:00–00.
- Bilo G., Giglio A., Styczkiewicz K. et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. *J Hypertens* 2007;25:2058–2066.
- Mena L., Pintos S., Queipo N.V. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens* 2003; 23: 505–511.
- Kikuya M., Ohkubo T., Metoki H. et al. Day-to-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension* 2008;52:1045–1050.
- Johansson J.K., Niiranen T.J., Puukka P.J., Jula A.M. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-home study. *Hypertension* 2012;59:212–218.
- Dolan E., O'Brien E. Blood pressure variability: Clarity for clinical practice. *Hypertension* 2010;56:179–81.
- Cuspidi C., Ochoa J.P., Parati G. Seasonal variations in blood pressure: a complex phenomenon. *J Hypertens* 2012;30:1315–1320.
- Li Y., Thijs L., Hansen T.W. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension* 2010;55(4):1040–8.
- Rothwell P.M., Coull A.J., Giles M.F. et al. for the Oxford Vascular Study. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004;363:1925–33.
- Farrell B., Godwin J., Richards S., Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044–1054.
- The ESPS Group. The European Stroke Prevention Study (ESPS). Principal end-points. *Lancet* 1987;330:1351–54.
- The Dutch TIA Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patient after a transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261–66.
- Poulter N.R., Wedel H., Dahlöf B. et al. for the ASCOT investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular events rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005;366:907–13.
- Muntner P., Schimbo D., Tonelli M. et al. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension* 2011;57: 160–6.
- Zhang Y., Agnoletti D., Safar M.E. et al. Effect of Antihypertensive agents on blood pressure variability. The Natrilix SR versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients (X-CELLENT) Study. *Hypertension* 2011;58:155–60.
- Matsui Y., O'Rourke M.F., Hoshida S. et al. Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day-by-day variability of home blood pressure. *Hypertension* 2012;59:1132–8.
- NICE guidelines August 2011; CG127 Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults. Available on: www.nice.org.uk/cg127. Date of access: 04/12/2012.
- Mancia G., Parati G., Pomidossi G. et al. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. *Hypertension* 1986;8:155–61.
- Parati G., Faini G., Valentini M. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *Curr Hypertens Res* 2006;8:199–204.
- Modesti P.A., Morabito M., Bertolozzi I. et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile. Effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006;47:155–161.
- Frattola A., Parati G., Castiglioni P. et al. Lacidipine and blood pressure variability in diabetic hypertensive patients. *Hypertension* 2000;36:622–628.
- Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability. Present and future. *Hypertension* 2012;60:00–00.

Поступила: 22.11.2012

Принята в печать: 23.11.2012

КОГДА И КАК ПРИМЕНЯТЬ ДАБИГАТРАН ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

С.В. Моисеев^{1,2*}

¹ Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. 119991, Москва, Ленинские горы, ГСП-1

Когда и как применять дабигатран при фибрилляции предсердий

С.В. Моисеев^{1,2*}

¹ Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. 119991, Москва, Ленинские горы, ГСП-1

Дабигатрана этексилат (в тексте также именуемый как дабигатран) — это новый пероральный антикоагулянт, оказывающий прямое ингибирующее действие на тромбин (фактор IIa). В исследовании RE-LY более чем у 18000 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) дабигатран в дозе 150 мг два раза в сутки превосходил варфарин по эффективности в профилактике инсульта и системных тромбоэмболий и не уступал ему по безопасности. Обсуждаются практические аспекты применения дабигатрана при ФП, в том числе показания к назначению, выбор дозы и т.д.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, профилактика, дабигатран.

РФК 2012;8(6):819–825

How to use dabigatran in patients with atrial fibrillation

S.V. Moiseev^{1,2*}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medial University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991, Russia

² Lomonosov Moscow State University. GSP-1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

Dabigatran is the new oral anticoagulant that directly inhibits thrombin (factor IIa). In RE-LY clinical trial dabigatran 150 mg b.i.d was more effective than warfarin in prevention of ischemic stroke and systemic embolic events in more than 18000 patients with nonvalvular atrial fibrillation. At that time dabigatran and warfarin showed similar safety. Practical issues of dabigatran treatment, e.g. therapeutic indications, choice of dosage etc. are discussed.

Key words: atrial fibrillation, ischemic stroke, prevention, dabigatran.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(6):819–825

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): clinpharm@mtu-net.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) примерно в 5 раз увеличивает риск инсульта, который у пациентов с ФП характеризуется более тяжелым течением, чаще рецидивирует и приводит к смерти. Для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий большинство пациентов с ФП нуждаются в пожизненной тромбопрофилактике. По данным мета-анализа контролируемых рандомизированных исследований лечение антагонистами витамина К привело к достоверному снижению не только риска ишемического инсульта на 67%, но и общей смертности на 26% по сравнению с контролем [1]. По эффективности в профилактике инсульта у пациентов с ФП варфарин превосходил ацетилсалициловую кислоту (АСК) [2] и комбинированную терапию АСК и клопидогрелом [3].

Недостатки варфарина (непредсказуемость эффекта, необходимость постоянного мониторингирования международного нормализованного отношения [МНО], высокий риск взаимодействия) послужили основанием для разработки новых пероральных антикоагулянтов, оказывающих прямое ингибирующее действие на факторы свертывания крови — тромбин (дабигатрана

этексилат) или фактор Ха (ривароксабан, апиксабан). Дабигатрана этексилат (далее дабигатран; Прадакса) — это пролекарство, которое быстро превращается в активный препарат. В отличие от варфарина дабигатран дает быстрый эффект (в течение 2 ч) и редко взаимодействует с другими лекарственными средствами. При его применении не требуется контроль МНО. Эффективность и безопасность этого препарата у пациентов с ФП были установлены в крупном контролируемом исследовании RE-LY [4].

Результаты исследования RE-LY

В открытое рандомизированное исследование RE-LY были включены 18113 пациентов с неклапанной ФП, у которых имелся, по крайней мере, один дополнительный фактор риска инсульта (инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия в анамнезе, фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$ или застойная сердечная недостаточность II–IV функционального класса по NYHA в течение последних 6 мес, артериальная гипертония, возраст ≥ 75 лет или возраст 65–74 года в сочетании с сахарным диабетом или коронарной болезнью сердца). Пациенты двух основных групп получали дабигатран в дозах 110 или 150 мг два раза в день, а пациенты контрольной группы — варфарин, дозу которого подбирали на основании МНО (целевой диапазон 2,0–3,0). Средний возраст пациентов составил 71 год. Среди них было 63,6% мужчин.

Сведения об авторе:

Моисеев Сергей Валентинович — д.м.н., профессор кафедры терапии и профболезней медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова; профессор кафедры внутренних болезней МГУ им. М.В. Ломоносова

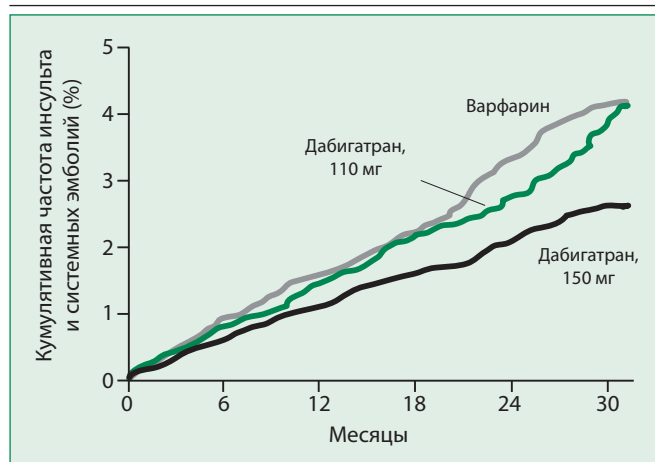


Рисунок 1. Частота инсульта и системных эмболий при лечении дабигатраном и варфарином в исследовании RE-LY [4]

Половина пациентов до исследования получали длительную терапию антагонистами витамина К, при этом индекс CHADS₂ составил в среднем 2,1.

В течение 2 лет (медиана длительности наблюдения) частота инсульта (ишемического или геморрагического) и системных тромбоэмболий при лечении дабигатраном в дозе 150 мг два раза в день снизилась на 35% ($p < 0,001$; относительный риск [ОР] 0,66; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,52–0,81) (рис. 1). В дозе 110 мг два раза в день дабигатран не уступал варфарину по эффективности в профилактике инсульта и системных тромбоэмболий (ОР 0,90; 95% ДИ 0,74–1,10). Применение дабигатрана в дозе 150 мг два раза в день привело к значимому снижению частоты как геморрагического ($p < 0,001$), так и ишемического ($p = 0,03$) инсульта (рис. 2), в то время как при назначении препарата в меньшей дозе было отмечено статистически значимое снижение риска больших кровотечений ($p < 0,001$). Кроме того, лечение дабигатраном в дозе 150 мг два раза в день ассоциировалось со значимым снижением сердечно-сосудистой смертности и тенденцией к снижению общей смертности на 12% ($p = 0,051$).

При лечении дабигатраном в дозе 150 мг два раза в день частота больших кровотечений была сопоставимой с таковой в группе варфарина, а при применении препарата в дозе 110 мг два раза в день она снизилась на 20% по сравнению с контролем ($p < 0,003$). Лечение дабигатраном в обеих дозах сопровождалось снижением частоты угрожающих жизни внутричерепных и любых кровотечений по сравнению с варфарином.

Таким образом, исследование RE-LY подтвердило эффективность дабигатрана в обеих дозах в профилактике инсульта и системных тромбоэмболий. В дозе 150 мг два раза в день дабигатран превосходил варфарин по влиянию на риск инсульта и системных тромбоэмболий,

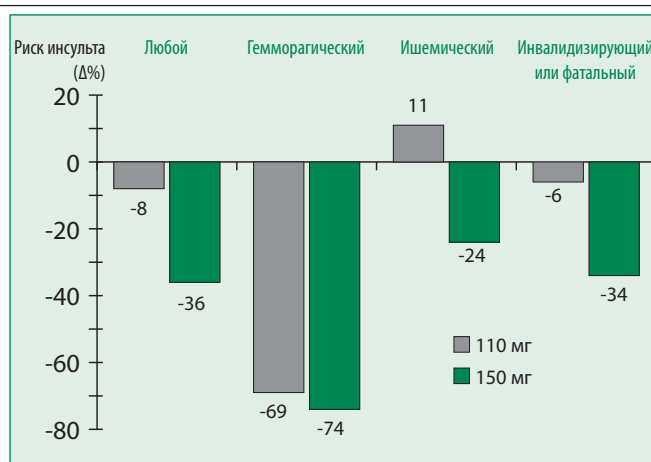


Рисунок 2. Снижение риска (%) различных типов инсульта при лечении дабигатраном в двух дозах по сравнению с варфарином [4]

а в дозе 110 мг два раза в день реже вызывал большие кровотечения. Результаты лечения были сопоставимыми в различных подгруппах пациентов, выделенных с учетом исходных показателей (рис. 3). В ноябре 2012 г. на сессии Американской ассоциации сердца были представлены результаты дополнительного наблюдения в течение 2,3 лет более 5800 пациентов, которые после завершения исследования RE-LY продолжили лечение дабигатраном в дозах 150 или 110 мг два раза в сутки (исследование RELY-ABLE). Полученные данные подтвердили сохранение благоприятного эффекта дабигатрана. При длительном лечении частота инсульта и системных эмболий оставалась низкой и сопоставимой с таковой в первичном исследовании.

Roskell N. и соавт. [5] на основании мета-анализа и непрямого сравнения контролируемых исследований пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП сделали вывод, что лечение дабигатраном в дозе 150 мг два раза в день приведет к снижению риска любого инсульта на 75% по сравнению с плацебо, на 63% по сравнению с аспирином и на 61% по сравнению с аспирином и клопидогрелом, а также к снижению общей смертности на 36% по сравнению с плацебо.

Показания к терапии дабигатраном

Риск тромбоэмболических осложнений повышен у больных с любыми формами ФП. Например, в исследовании SPAF ($n = 2012$) ежегодная частота инсульта у пациентов с непостоянной и постоянной формами ФП составила 3,2% и 3,3%, соответственно [6]. Сопоставимое увеличение риска инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с пароксизмальной или персистирующей/постоянной формами ФП было выявлено и в исследовании ACTIVE W ($n = 6706$) [7]. Следует отметить, что в исследование RE-LY включали пациентов с любыми формами ФП, а процент больных с пароксизмальной, персистирующей и постоянной фор-

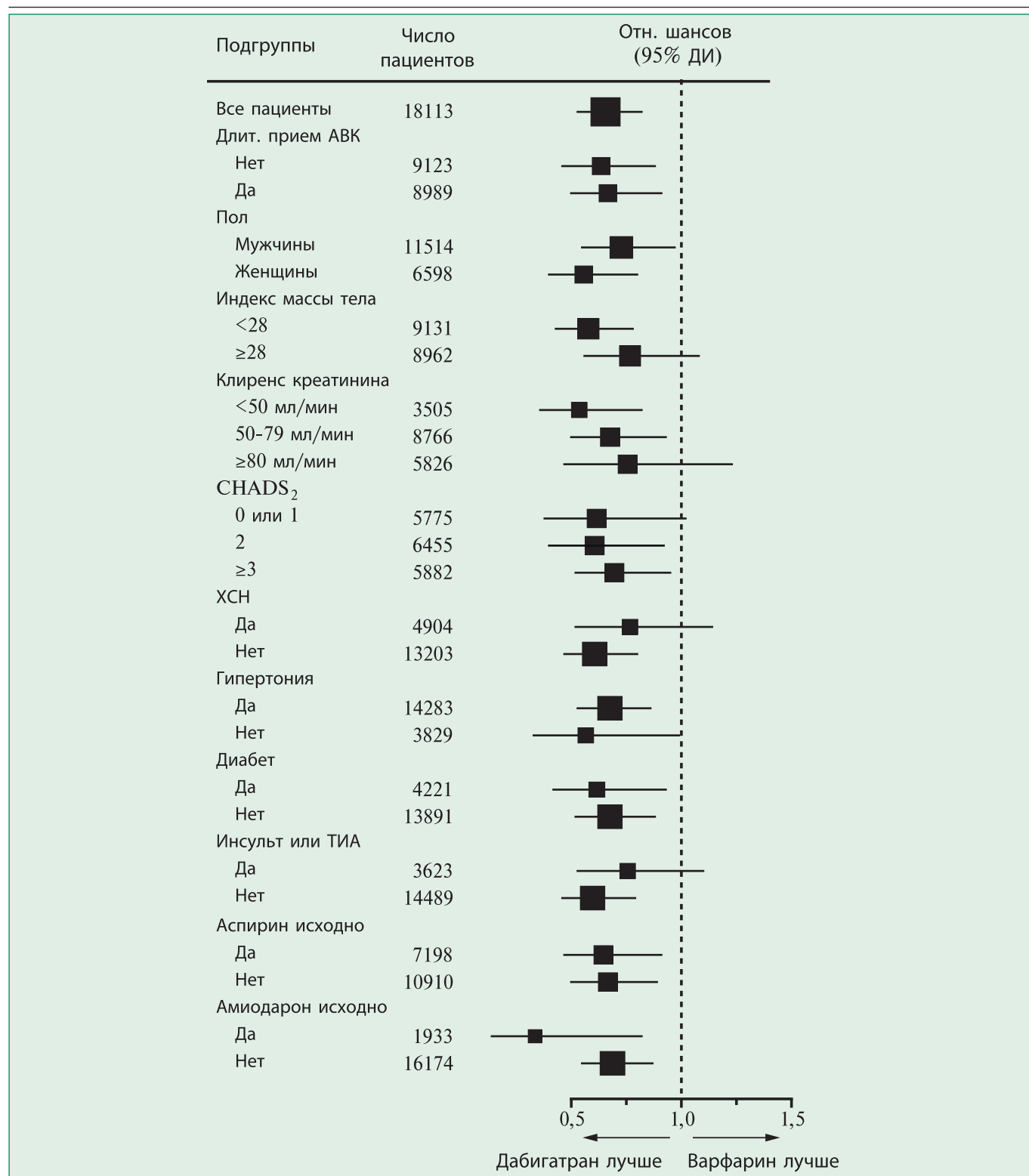


Рисунок 3. Отношение шансов развития инсульта и системных эмболий при применении дабигатрана в дозе 150 мг два раза в день в различных подгруппах пациентов [4].

АВК — антагонисты витамина К; ТИА — транзиторная ишемическая атака

мами аритмии был сопоставимым (около трети, соответственно). При этом эффективность дабигатрана не зависела от типа ФП [8].

При оценке целесообразности тромбопрофилактики у больных с неклапанной ФП в первую очередь учитывают дополнительные факторы риска. Для объ-

ективной оценки риска тромбоэмболических осложнений и кровотечений европейские и российские эксперты рекомендуют рассчитывать индексы CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, соответственно [9–11]. При расчете индекса CHA₂DS₂-VASc [застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертония, возраст ≥75 лет

(удвоение риска), сахарный диабет, инсульт (удвоение риска), сосудистое заболевание, возраст 65–74 лет и женский пол] каждому фактору риска присваивают 1 или 2 балла, а затем рассчитывают суммарный индекс. Если значение последнего составляет 2 и более, пациентам с любой ФП необходимо назначать пероральные антикоагулянты. При значении суммарного индекса 1 возможно лечение не только пероральными антикоагулянтами, но и АСК, хотя в рекомендациях отмечена меньшая эффективность последнего. Таким образом, тромбопрофилактика показана всем пациентам в возрасте старше 75 лет, а также всем больным, перенесшим инсульт, транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или тромбоэмболию в анамнезе. У пациентов в возрасте от 65 до 74 лет профилактика тромбоэмболий обоснована при наличии еще хотя бы одного фактора риска (например, женский пол или артериальная гипертония), а в более молодом возрасте — по крайней мере, двух факторов риска.

Для оценки риска кровотечений у пациентов с ФП разработан простой индекс HAS-BLED (артериальная гипертония, нарушение функции почек/печени, инсульт, кровотечения в анамнезе или склонность к кровоточивости, лабильное МНО, возраст >65 лет, прием лекарств/алкоголя) [12]. Значение индекса ≥ 3 указывает на высокий риск кровотечения.

Зависит ли эффективность дабигатрана от степени увеличения риска тромбоэмболических осложнений? Diener H.S. и соавт. [13] проанализировали результаты лечения дабигатраном в исследовании RE-LY у пациентов, перенесших инсульт или ТИА в анамнезе ($n=3623$). Как и ожидалось, у таких пациентов риск развития повторного нарушения мозгового кровообращения был значительно выше, чем у пациентов без инсульта или ТИА в анамнезе (2,38% и 1,22% в год, соответственно; $p<0,0001$). В этой выборке терапия дабигатраном в дозе 150 мг два раза в день привела к снижению риска развития инсульта или системных эмболий на 25% по сравнению с варфарином, хотя разница не достигла статистической значимости (вследствие недостаточной статистической силы анализа). Частота первичной конечной точки была сходной при применении дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день и варфарина. Риск развития больших кровотечений был сопоставимым при применении дабигатрана в дозе 150 мг два раза в день и варфарина, и значительно ниже при назначении дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день. Таким образом, эффективность и безопасность дабигатрана у больных с инсультом или ТИА в анамнезе соответствовали таковым в исследовании в целом. У пациентов с ТИА лечение дабигатраном можно начинать сразу после того, как исключено внутричерепное кровоизлияние [14]. Согласно дизайну исследования дабигатран на-

значали через 14 дней пациентам с легким и среднетяжелым инсультом и через 6 мес после тяжелого инсульта [14].

Сходные данные были получены и при анализе результатов лечения в зависимости от индекса CHADS₂ (0–1, 2 или 3–6) [15]. Таким образом, дабигатран можно рассматривать как альтернативу варфарину при первичной и вторичной профилактике инсульта и системных эмболий у больных с ФП, а также у пациентов с любым значением индекса риска тромбоэмболических осложнений.

ФП часто развивается у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В исследовании RE-LY признаки ХСН имелись у 4904 пациентов. В этой выборке частота инсульта и системных эмболий была выше, чем у пациентов без ХСН. Однако результаты анализа эффективности и безопасности дабигатрана соответствовали таковым во всей выборке исследования [16]. Взаимодействия между ХСН и относительным риском инсульта и системных эмболий или геморрагических осложнений при лечении дабигатраном выявлено не было. Таким образом, наличие ХСН не отражалось на эффективности или безопасности нового антикоагулянта.

Пациенты с пороками сердца и механическими протезами клапанов

В исследование RE-LY не включали пациентов с пороками клапанов сердца, что не позволяет судить об эффективности и безопасности дабигатрана у таких больных. У пациентов с неоперированными пороками клапанов сердца и ФП рекомендуемый уровень антикоагуляции при лечении варфарином (МНО 2,0–3,0) соответствует таковому у пациентов с неклапанной ФП. В таких случаях дабигатран, вероятно, может быть альтернативой варфарину. Однако пациентам с протезированными клапанами сердца необходима более интенсивная антикоагуляция, поэтому до завершения сравнительных исследований [17] предпочтение следует отдавать варфарину.

Схема дозирования дабигатрана

Наиболее эффективная доза дабигатрана составляет 150 мг два раза в сутки. В этой дозе в исследовании RE-LY препарат значительно снижал риск развития инсульта по сравнению с варфарином и не отличался от него по риску больших кровотечений. В указанной дозе препарат следует назначать большинству пациентов с ФП. Выбор менее эффективной, но более безопасной дозы 110 мг два раза в сутки возможен у пациентов с потенциально высоким риском больших кровотечений, например, возраст 75 лет и старше, умеренное снижение функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин), индекс HAS-BLED ≥ 3 , одновременное при-

менение ингибиторов Р-гликопротеина, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе.

Eikelboom J. и соавт. [18] проанализировали безопасность тромбопрофилактики в исследовании RE-LY в зависимости от возраста пациентов. С возрастом отмечалось значительное увеличение риска развития не только инсульта, но и больших кровотечений, частота которых у пациентов в возрасте ≥ 75 лет была в несколько раз выше ($>4\%$ в год), чем в возрасте <75 лет. При применении дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день у пациентов старческого возраста (≥ 75 лет) частота больших кровотечений была сопоставимой с таковой в группе варфарина (4,43% и 4,37%, соответственно), в то время как при увеличении дозы дабигатрана до 150 мг два раза в день была отмечена тенденция к повышению риска больших кровотечений (5,10%). Следует отметить, что лечение дабигатраном в обеих дозах ассоциировалось со снижением частоты внутричерепных кровоизлияний у пациентов любого возраста, в том числе старше 75 лет (в этой группе частота геморрагического инсульта при применении дабигатрана в дозах 110 и 150 мг два раза в день была более чем в 2 раза ниже по сравнению с группой варфарина). По мнению авторов, различия риска внутричерепных кровотечений могут быть связаны с особенностями механизмов действия двух препаратов. В ткани головного мозга определяется высокая концентрация тканевого фактора (трансмембранного рецептора фактора VIIa), который обеспечивает дополнительный гемостаз в случае повреждения. Варфарин подавляет связывание фактора VIIa и тканевого фактора, в то время как дабигатран не оказывает на него действия, что может способствовать снижению риска внутричерепных кровотечений.

Снижение функции почек сопровождается увеличением риска кровотечений, а дабигатран выводится в основном почками, поэтому снижение клиренса креатинина до 30–50 мл/мин считают еще одним показанием к назначению дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день [14], хотя при субанализе результатов исследования RE-LY не было выявлено зависимости результатов лечения от функции почек после внесения поправки на возраст пациентов [19].

При лечении дабигатраном не требуется мониторинг показателей свертывания крови. МНО не является информативным показателем антикоагулянтного действия дабигатрана [20]. Если необходима оценка антикоагуляции при лечении дабигатраном (предполагаемая передозировка, неотложные ситуации, периперационный период), возможно определение активированного частичного тромбопластинового времени [14]. Следует отметить, что дабигатран достаточно быстро выводится из организма, поэтому временной

отмены препарата обычно достаточно для устранения избыточной антикоагулянтной активности.

Кардиоверсия на фоне лечения дабигатраном

Если ФП сохраняется более 48 ч, то в течение, по крайней мере, 3 нед до и 4 нед после кардиоверсии рекомендуется проводить антикоагуляцию. Недостатки антагонистов витамина К в этой ситуации включают в себя замедленное начало действия и трудности достижения и удержания адекватного уровня подавления свертывания крови. Результаты исследования RE-LY показали, что дабигатран можно применять вместо варфарина у пациентов с неклапанной ФП, которым планируется кардиоверсия [21]. Во время исследования кардиоверсия была выполнена у 1270 пациентов. Частота инсульта и системных эмболий в течение 30 дней после вмешательства составила 0,8% и 0,3% в группах дабигатрана в дозах 150 и 110 мг два раза в день и 0,6% в группе варфарина, а частота больших кровотечений — 1,7%, 0,6% и 0,6%, соответственно. Следовательно, перед кардиоверсией нет необходимости заменять дабигатран на другие антитромботические препараты.

Сопутствующая терапия ацетилсалициловой кислотой или клопидогрелом

У многих пожилых пациентов с ФП имеются сопутствующие заболевания, обусловленные атеросклерозом, поэтому они принимают антиагреганты. Во время исследования RE-LY 38,4% пациентов получали сопутствующую терапию АСК или клопидогрелом. В дозе 150 мг два раза в день дабигатран превосходил по эффективности варфарин у пациентов, как не получавших (отношение шансов 0,52), так и принимавших (отношение шансов 0,80) антиагреганты [22]. Сопутствующая терапия антиагрегантами ассоциировалась с некоторым уменьшением преимущества дабигатрана перед варфарином, однако разница была незначительной. Общая частота больших кровотечений при сочетанной антиагрегантной терапии увеличилась в 1,6 раза, примерно в сопоставимой степени при применении дабигатрана в двух дозах и варфарина. Абсолютный риск больших кровотечений был самым низким при лечении дабигатраном в дозе 110 мг два раза в день. Результаты субанализа не зависели от длительности лечения антиагрегантами или их числа (только аспирин или клопидогрел или комбинация двух препаратов).

Таким образом, лечение антиагрегантами само по себе не является основанием для снижения дозы дабигатрана и, тем более, для отказа от антикоагуляции. Применение дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день при сопутствующем приеме аспирина и/или клопи-

догрела обосновано при более высокой угрозе развития кровотечения, например, у пациентов в возрасте 65–74 года или с нарушенной функцией почек.

Переход на лечение дабигатраном с других антикоагулянтов

Примерно половина пациентов, включенных в исследование RE-LY, ранее получали длительную терапию пероральными антикоагулянтами. Преимущества дабигатрана перед варфарином в этой выборке были сходными с таковыми в исследовании в целом [23]. Переход на лечение дабигатраном в первую очередь обоснован в тех случаях, когда пациент испытывает проблемы при применении варфарина (не удается поддерживать МНО в требуемом диапазоне, необходим прием лекарственных средств, которые взаимодействуют с варфарином, пациент не может или не хочет регулярно контролировать МНО и т.п.). После отмены варфарина рекомендуется контролировать МНО и начинать терапию дабигатраном, когда МНО снизится $<2,0$ [14]. Если пациент ранее получал лечение стандартным или низкомолекулярным гепарином, то после его отмены первую дозу дабигатрана назначают вместо очередной инъекции гепарина (или за 2 ч до нее). При непрерывной инфузии стандартного гепарина лечение дабигатраном может быть начато сразу после ее прекращения.

Нежелательные эффекты и взаимодействие с другими препаратами

Основной побочный эффект дабигатрана, как и любых других антитромботических препаратов — кровотечения. При развитии серьезного кровотечения препарат следует немедленно отменить. Антидота дабигатрана не существует, однако, как указано выше, действие его прекращается быстро. При небольших кровотечениях (например, кровоточивости десен) можно попытаться снизить дозу дабигатрана с 300 до 220 мг/сут.

В исследовании RE-LY у 5–10% пациентов, получавших дабигатран, наблюдались диспептические нарушения. Частота прекращения лечения дабигатраном и варфарином из-за диспепсии составила 2% и 0,6%, соответственно. Диспепсия чаще всего была легкой, возникла в начале лечения и нередко проходила при продолжении терапии. Чтобы уменьшить диспепсию, капсулы дабигатрана рекомендуется принимать во время еды и запивать большим количеством воды. Возможно также применение ингибиторов протонной помпы [14]. Причиной диспепсии может быть винная кислота, которая содержится в пеллетах дабигатрана и вызывает снижение pH, необходимое для всасывания препарата.

Неожиданным результатом исследования RE-LY оказалась незначимо более высокая частота инфаркта миокарда в обеих группах дабигатрана [24]. При этом ежегодная частота ишемических осложнений в целом (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, остановка сердца и сердечная смерть) была практически одинаковой в группах дабигатрана 110 и 150 мг два раза в сутки и варфарина (3,16%, 3,33% и 3,41% в год). Риск развития ишемических исходов при лечении дабигатраном по сравнению с варфарином был сходным у пациентов, страдавших и не страдавших ИБС. Следует учитывать, что в исследовании RE-LY дабигатран сравнивали не с плацебо, а с варфарином, поэтому в любом случае было бы неправильно говорить об увеличении риска развития инфаркта миокарда при лечении дабигатраном (скорее, полученный результат следует расценивать как менее значительное снижение риска этого исхода). Нельзя исключить, что этот эффект мог быть случайным. Общая частота инфаркта миокарда во время исследования была очень низкой, хотя около трети пациентов, включенных в него, страдали ИБС.

Дабигатран не оказывает действие на изоферменты цитохрома P450 и характеризуется низким риском взаимодействия с другими лекарственными веществами, что выгодно отличает его от варфарина. Дабигатрана этексилат является субстратом Р-гликопротеина и может взаимодействовать с ингибиторами (амиодароном, верапамилом и кетоконазолом) и индукторами (рифампицином, карбамазепином и фенитоином) этого транспортера. Тем не менее, в исследовании RE-LY сочетанное применение ингибиторов гликопротеина-Р, в основном амиодарона и верапамила, сопровождалось небольшим увеличением концентраций дабигатрана в плазме (на 12%) [25]. Согласно инструкции, дабигатрана этексилат нельзя назначать одновременно с кетоконазолом. Совместное применение с верапамилом, хинидином и амиодароном при профилактике инсульта у пациентов с ФП не требует снижения дозы. В дозе 110 мг два раза в день дабигатрана этексилат следует назначать пациентам старше 80 лет и больным с высоким риском кровотечения.

Заключение

Дабигатрана этексилат — это новый пероральный антикоагулянт, оказывающий прямое ингибирующее действие на тромбин. Эффективность и безопасность дабигатрана в профилактике инсульта и системных эмболий у больных с ФП установлены в крупном рандомизированном контролируемом исследовании RE-LY. Большинству больных дабигатран следует назначать в дозе 150 мг два раза в день, в которой препарат превосходил варфарин по эффективности и был сопоставим по риску развития больших кровотечений. При повышенном риске кровотечений, например, у пациен-

тов в возрасте старше 75 лет или с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин, дабигатран можно назначать в более безопасной дозе 110 мг два раза в день. При лечении дабигатраном в обеих дозах риск геморрагического инсульта и внутричерепных кровотечений был значительно ниже, чем при применении варфарина. Эффективность дабигатрана была сопоставимой в различных подгруппах пациентов, выделенных с учетом пола, возраста, наличия инсульта или ТИА в анамнезе, сердечной недостаточности, нарушения функции почек, сопутствующей терапии антиагрегантами и других

факторов. При переходе с лечения варфарином на дабигатран необходимо дожидаться снижения МНО < 2,0. При лечении дабигатраном не следует контролировать МНО, так как этот показатель не отражает антикоагулянтное действие препарата. Дабигатран может безопасно применяться в сочетании с большинством лекарственных препаратов, включая амиодарон.

Конфликт интересов. Автор не сообщил об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Hart R., Pearce L., Aguilar M. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–67.
- Mant J., Hobbs F., Fletcher K. et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493–503.
- Connolly S., Pogue J., Hart R. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–12.
- Connolly S., Ezekowitz M., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
- Roskell N., Lip G., Noack H. et al. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: A network meta-analyses and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2010; 104(6):1106–15.
- Hart R., Pearce L., Rothbart R. 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): 183–7.
- Hohnloser S., 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. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (22): 2156–61.
- Flaker G., Ezekowitz M., Yusuf S. et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in patients with paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation: results from the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (9): 854–855.
- The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429.
- National guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation. М.: ВНОК; 2011. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. М.: ВНОК; 2011).
- Yavelov I.S., Moiseev S.V. Antithrombotic therapy in current recommendations for the treatment of atrial fibrillation. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2011; 20 (3): 64–70. Russian (Явелов И.С., Моисеев С.В. Анти тромботическая терапия в современных рекомендациях по лечению фибрилляции предсердий. *Клиническая Фармакология и Терапия* 2011; 20 (3): 64–70).
- Pisters R., Lane D., Nieuwhat R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138(5):1093–100.
- Diener H.S., Connolly S., Ezekowitz M. et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1157–63.
- Huisman M., Lip G., Diener H.S. et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice *Thromb Haemost* 2012; 107: 838–47.
- Oldgren J., Alings M., Darius H. et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS₂ score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med* 2011; 155 (10): 660–667.
- Ferreira J., Ezekowitz M., Connolly S. et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure: a subgroup analysis of the RE-LY trial. 84th Sci Sess 2011 of the American Heart Association (AHA), Orlando, 12–16 Nov 2011. *Circulation* 2011; 124 (21 Suppl): Abstract 10956.
- Van de Werf F., Brueckmann M., Connolly S.J. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J* 2012; 163(6):931–937.
- Eikelboom J., Wallentin L., Connolly S. et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123 (21): 2363–72.
- Healey J., Eikelboom J., Wallentin L. et al. Effect of age and renal function on the risks of stroke and major bleeding with dabigatran compared to warfarin: an analysis from the RE-LY study. ACC. 10, 59th Ann Sci Sess of the American College of Cardiology, Atlanta, 14–16 Mar 2010 (Poster).
- van Ryn J., Stangier J., Haertter S. et al. Dabigatran etexilate — a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 11116–27.
- Nagarakanti R., Ezekowitz M., Oldgren J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131–36.
- Dans A., Connolly S., Bruckmann M. et al. RE-LY: concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. 33rd Cong of the European Society of Cardiology (ESC), Paris, 27–31 Aug 2011.
- Ezekowitz M., Wallentin L., Connolly S. et al. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010; 122 (22): 2246–53.
- Hohnloser S., Oldgren J., Yang S. et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012; 125 (5): 669–76.
- Reilly P., Conrad C., Faaij R. et al. Concomitant use of P-glycoprotein inhibitors with dabigatran or warfarin in the RE-LY trial (abstract 129). *Eur Heart J* 2011; 32 (Suppl. 1): 6.

Поступила: 25.11.2012
Принята в печать: 28.11.2012

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

САРТАНЫ И ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА: ПОЕДИНОК ДВУХ ЛИДЕРОВ ФАРМАКОТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

К.А. Гямджян, М.Л. Максимов*

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

Сартаны и ингибиторы ангиотензин-превращающего: поединок двух лидеров фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний

К.А. Гямджян, М.Л. Максимов*

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

Рассматривают актуальные вопросы фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которой лежит влияние на функцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Сопоставляют эффективность и безопасность двух основных классов кардиологических препаратов — сартанов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, приводят данные доказательной базы обоих классов препаратов.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, сартаны, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний, каптоприл, эналаприл, рамиприл, лозартан, валсартан, ирбесартан, эндотелиальная функция, атеросклероз.

РФК 2012;8(6):826–830

Sartans and angiotensin converting enzyme inhibitors: a duel between two leaders of pharmacotherapy of cardiovascular diseases

K.A. Gyamdzhyan, M.L. Maksimov*

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

Topical issues of cardiovascular disease pharmacotherapy influencing function of the renin-angiotensin-aldosterone system are discussed. Efficacy and safety of two major cardiovascular drug classes, angiotensin converting enzyme inhibitors and sartans, are compared. Data from evidence base of the both drug classes are presented.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system, sartans, angiotensin converting enzyme inhibitors, pharmacotherapy of cardiovascular diseases, captopril, enalapril, ramipril, losartan, valsartan, irbesartan, endothelial function, atherosclerosis.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(6):826–830

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

Введение

В 1898 г. два профессора стокгольмского Каролинского университета, Tigerstedt R. и его ученик Bergman G., выделили из почек вещество, названное ими ренином, что послужило началом интереснейшего периода в истории физиологии. Это открытие привело к пониманию многих механизмов регуляции АД, процессов компенсации и декомпенсации в сердечно-сосудистой системе (ССС). После открытия Perreira S. в 1965 г. ингибирующего фактора в составе яда южноамериканской змеи *Bothrops jararaca*, разработки ингибиторов АПФ (ИАПФ) и блокаторов рецепторов 1 типа к ангиотензину (БРА) шли параллельными путями [1]. Первым был получен препарат класса БРА — саралазин, однако, непредсказуемость его эффектов при клиническом применении притормозила процесс изучения БРА (сартанов). Вот почему ИАПФ раньше нашли свое место в практической кардиологии. В 1971 г. был синтезирован первый ИАПФ — тепротид, в 1975 г. в ла-

бораториях компании Squibb появился первый ИАПФ для перорального приема — каптоприл. В 1978 г. в *New England Journal of Medicine* опубликована первая работа по применению каптоприла у больных артериальной гипертензией (АГ) [2]. Создание и активное клиническое применение новых классов лекарственных препаратов в последней четверти XX века позволили изменить течение и прогноз тяжелых заболеваний ССС.

Известно, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет ключевую роль в патогенезе сердечной недостаточности (СН) и многих других сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Помимо этого, долгосрочные эффекты повышенной продукции ренина, ангиотензина II (АII) и симпатического гипертонуса включают развитие дислипидемии, нарушений сердечного ритма, гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, увеличения массы тела.

Для эффективного противодействия негативным влияниям РААС врачи имеют в своем арсенале несколько классов лекарственных средств: бета-адреноблокаторы (БАБ), ИАПФ, БРА и антагонисты альдостерона. Не так давно был синтезирован первый прямой ингибитор ренина — алискирен.

Сведения об авторах:

Гямджян Карине Арменовна — аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Максимов Максим Леонидович — д.м.н., профессор той же кафедры

Ингибиторы АПФ и сартаны: что лучше?

Устранить все негативные эффекты АII в настоящий момент можно двумя способами: снижением активности АПФ и блокадой рецепторов 1 типа к АII, без нарушения синтеза АПФ. Первая цель достигается назначением ИАПФ, которые почти за 30 лет изучения и успешного клинического применения стали «золотым стандартом» лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), препаратами первого ряда в лечении АГ, в том числе и симптоматической, заболеваний почек и сахарного диабета (СД) [4–6]. Вторая задача успешно решается с помощью БРА. История применения сартанов сложнее: препараты находятся в тени своих более изученных «коллег» — ИАПФ [1]. И каждый раз возникает неизбежный вопрос, что лучше применить в конкретной клинической ситуации, ИАПФ или БРА? В этой связи особо показательны попытки сравнения двух самых мощных по влиянию на РААС классов препаратов — БРА II (сартанов) и ИАПФ.

Каждая группа препаратов имеет свои плюсы и минусы (табл. 1). Уникальность ИАПФ состоит в том, что они дают двойной терапевтический эффект: ослабляют агрессивное воздействие АII (прессорное звено) и усиливают защитное действие брадикинина (депрессорное звено). Однако именно брадикининовый механизм действия ИАПФ, играющий важную роль в ремоделировании сердца и сосудов, лежит в основе возникновения кашля (5–7% пациентов, длительно получающих ИАПФ), что иногда является причиной вынужденного прекращения лечения [4–6].

Главной отличительной чертой БРА является высокая безопасность и малое количество побочных эффектов, сравнимое с таковым у плацебо, из-за отсутствия влияния на распад брадикинина. Отсутствие кашля и ничтожно малое количество аллергических реакций являются безусловными преимуществами сартанов в сравнении с ИАПФ [6–9].

Казалось бы, что еще может скомпрометировать доброе, проверенное временем имя ИАПФ? Им оказался пресловутый «эффект ускользания» действия ИАПФ, а значит, снижение их эффективности с течением времени. Действительно, в норме около 75% АII образуется при помощи химаз и некоторых других ферментов. При кратковременной терапии ИАПФ блокирует АПФ-зависимый путь образования АII и, следовательно, его эффекты, направленные на вазоконстрикцию, патологическое ремоделирование органов и синтез альдостерона [7–9]. Вместе с тем, при длительном применении ИАПФ (месяцы и годы) постепенно начинает активироваться АПФ-независимый путь синтеза АII с частичным восстановлением его эффектов. Указанный механизм может приводить к «ускользанию» части нейрогормональных эффектов ИАПФ при длительном лече-

Таблица 1. Фармакологические отличия БРА от ИАПФ

БРА	ИАПФ
Максимально полное блокирование негативного действия АII [10]	Неполная блокада синтеза АII
Стимуляция защитных эффектов через AT ₂ -рецепторы	Одновременное снижение защитных эффектов АII (через AT ₂ -рецепторы)
Отсутствие влияния на брадикинин-калликреин-кининовую систему [10]	Нарушение деградации брадикинина (повышение синтеза простациклина и оксида азота)
Малое число побочных эффектов, сравнимое с плацебо	В 5–7% случаев кашель [4–6]
Одинаковые показания к назначению	
Отсутствие эффекта «ускользания» нейрогормонального действия	«Эффект ускользания» нейрогормонального действия

нии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При продолжительной терапии ИАПФ не способны стабильно контролировать концентрацию альдостерона, который вызывает развитие фиброза в миокарде и сосудах, что лежит в основе их ремоделирования. Этот эффект получил название «феномен выскальзывания блокады альдостерона ИАПФ» [5,6].

Но, несмотря на это, на протяжении долгого времени ингибиторы АПФ владели «пальмой первенства», найдя любовь и популярность в среде врачей. Вся история, по сути, началась в 1987 г., когда в Скандинавии было проведено исследование CONSENSUS. В нем впервые больным с тяжелой ХСН был назначен ингибитор АПФ — эналаприл, который снизил, в сравнении с плацебо, риск смерти больных через 6 и 12 мес [11]. С этого момента ИАПФ стали считаться препаратами, которые могут улучшить выживаемость больных с ХСН.

Преимущества сартанов

Тем не менее, после более чем 20-летнего затишья в отечественных и зарубежных изданиях вновь возрос интерес к применению сартанов, обладающих длительным эффектом, применяемых перорально и имеющих фармакологические отличия от ингибиторов АПФ. Вторым после саралазина в группе сартанов появился лозартан, который был синтезирован лишь в 1995 г. С его открытием начался новый эпизод в поединке двух лидеров терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Уже через 4 года после регистрации лозартана БРА заняли прочные позиции во всех национальных и международных консенсусах по лечению АГ, а в 2005 г. были включены в рекомендации по лечению ХСН. Безуслов-

Таблица 2. Ситуации, при которых приоритетно назначение БРА и ИАПФ и противопоказания к их назначению

БРА	ИАПФ
Сердечная недостаточность	Сердечная недостаточность
Период после ИМ	Период после ИМ
Протеинурия/ микроальбуминурия	Протеинурия/ микроальбуминурия
Диабетическая нефропатия	Диабетическая нефропатия
Недиабетическая нефропатия	Недиабетическая нефропатия
Гипертрофия левого желудочка	Гипертрофия левого желудочка
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий
Сахарный диабет	Сахарный диабет
Метаболический синдром	Метаболический синдром
Дисфункция левого желудочка	Дисфункция левого желудочка
Пожилой возраст	Атеросклероз сонных артерий
	Непереносимость ИАПФ
Противопоказания	
Беременность	Беременность
Гиперкалиемия	Гиперкалиемия
Двусторонний стеноз почечных артерий	Двусторонний стеноз почечных артерий
	Непереносимость ИАПФ

но, отдельные сартаны имеют свои особенности — фармакокинетические (биодоступность, распределение, период полувыведения) и фармакодинамические (сродство к ангиотензиновым рецепторам первого и второго типа, обратимость и конкурентность их связывания), а некоторые представители класса обладают дополнительными свойствами: агонизмом к PPAR-γ рецепторам, ответственным за чувствительность периферических тканей к инсулину, урикозурическим эффектом или способностью угнетать симпатическую нервную систему. В ряде клинических исследований были выявлены дополнительные органопротективные эффекты сартанов — это кардиопротекция (LIFE, JIKI-HEART), нефропротекция (IRMAII, IDNT, MARVAL, RENAAL, DROP), нейропротекция (MOSES, LIFE), улучшение гликемического профиля (LIFE, VALUE, NAVIGATOR) [12–21].

В Национальных Рекомендациях по диагностике и лечению АГ Всероссийского Научного Общества Кардиологов (2010) отмечены ситуации, в которых назначение сартанов и ИАПФ особенно целесообразно (табл. 2) [22].

При прямом сравнении БРА с ИАПФ получена схожая способность контролировать АД при лучшей переносимости сартанов у пациентов с симптомной ХСН (ELITE II) и инфарктом миокарда (OPTIMAAL, VALIANT) [23–25], зато сартаны оказались оптимальным решением для пациентов с непереносимостью ИАПФ и ХСН в исследованиях Val-HeFT и CHARM-Alternative [26,27]. В нескольких крупных мета-анализах, посвященных сравнению эффективности и безопасности сартанов и ИАПФ у пациентов с АГ, ИБС, протеинурией не было получено ни одного вразумительного ответа на вопросы классовых преимуществ БРА или ИАПФ [28–

30]. При сравнимых антигипертензивном эффекте, влиянии на выраженность протеинурии, а также снижении риска общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, риска развития сердечно-сосудистых событий, ИАПФ уступали БРА по частоте возникновения нежелательных явлений, среди которых преобладал кашель. Применение комбинации ИАПФ и сартанов повышало частоту случаев развития гипотензии и ухудшения функции почек.

Одним из ярких примеров отсутствия преимуществ одной из групп препаратов является исследование ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), спланированное специально для окончательного прояснения ситуации с соперничеством БРА II и ИАПФ. Одна из задач ONTARGET состояла в оценке дополнительных преимуществ совместного назначения БРА телмисартана в дозе 80 мг/сут и ИАПФ рамиприла в дозе 10 мг/сут по сравнению с монотерапией рамиприлом или телмисартаном в отношении снижения сердечно-сосудистой смертности, риска развития инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта и госпитализации по поводу СН у пациентов высокого риска. Кроме того, в цели исследования входило подтверждение гипотезы о том, что телмисартан в дозе 80 мг/сут так же эффективен в плане влияния на прогноз, как и рамиприл в дозе 10 мг/сут [31].

По влиянию на АД телмисартан оказался несколько эффективнее, чем рамиприл. Исходя из предпосылки, что выраженность органопротективных эффектов гипотензивных средств в основном зависит от степени снижения АД, естественно было бы ожидать столь же значительных различий между исследуемыми стратегиями блокады РААС по влиянию на конечные точки,

однако таких различий в ONTARGET получено не было. Кривые кумулятивного риска наступления первичных исходов (сердечно-сосудистой смерти, ИМ, мозгового инсульта и госпитализации по поводу СН) за все четыре года наблюдения для телмисартана и рамиприла выстроились почти параллельно, так же, как и кривые для рамиприла и комбинированной терапии. При дополнительном анализе с учетом первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) были получены схожие результаты [31].

Схожие результаты были получены в исследовании VALIANT (Valsartanin Acute Myocardial Infarction Trial), целью которого являлось сравнение способности ИАПФ и сартанов предотвращать повторные сердечно-сосудистые события. Исследователи группы, проводившей испытание VALIANT, выполнили ретроспективный анализ вторичных конечных точек, включавших сердечно-сосудистую смертность и ее сочетание с нефатальными сердечно-сосудистыми событиями: ИМ, госпитализациями в связи со стенокардией, инсультом, процедурами реваскуляризации. В испытание было включено 14703 пациентов, которые между 12 часами — 10 сутками от начала ИМ при наличии систолической дисфункции левого желудочка и/или признаков СН (кроме шока, гипотензии и клинической нестабильности) были рандомизированы на получение каптоприла, валсартана или их комбинацию. Число установленных фатальных и нефатальных ИМ за время последующего наблюдения в группах оказалось сопоставимым: для первого события 559, 587 и 554 случаев ($p=0,651$), для суммы событий 798, 796 и 756 случаев ($p=0,965$), соответственно, в группах ИАПФ, БРА и их комбинации с недостоверной тенденцией в пользу сочетанной терапии. Схожая картина получена при анализе частоты реваскуляризаций, инсультов, госпитализаций по поводу стенокардии, а также сочетания сердечно-сосудистой смерти с этими сосудистыми событиями [25].

Эндотелиальная дисфункция: сартаны и ингибиторы АПФ

Эндотелиальной дисфункции отводится исключительная роль в становлении и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Выраженная дисфункция эндотелия при АГ и ХСН обусловлена гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Следовательно, фармакологическая блокада рецепторов 1 типа к АПГ может сопровождаться коррекцией нарушений функции эндотелиоцитов, что,

в свою очередь, должно обуславливать дальнейшее снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. В сравнительном исследовании, посвященном оценке влияния ИАПФ рамиприла ($n=99$) и БРА ирбесартана ($n=25$) на эндотелиальную функцию пациентов с СД II типа и атеросклерозом, преимуществ какого-либо из классов препаратов выявлено не было. В группе ИАПФ через три мес терапии показатели эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии изменились с $3,55 \pm 2,8\%$ до $5,62 \pm 4,18\%$, тогда как показатели эндотелий-независимой дилатации — с $12,62 \pm 7,48\%$ до $12,8 \pm 7,04\%$ ($p=0,835$). В группе БРА показатель эндотелий-зависимой дилатации повысился с $4,42 \pm 2,95\%$ до $6,28 \pm 3,26\%$ ($p=0,039$), однако показатели эндотелий-независимой дилатации снизились с $10,69 \pm 5,85\%$ до $9,54 \pm 4,78\%$ ($p=0,229$) [32]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что ИАПФ и БРА оказывают практически одинаковое влияние на функцию эндотелия пациентов с СД II типа и атеросклерозом. Однако в данном и ряде других исследований не проводились замеры маркеров дисфункции эндотелия, таких, как эндотелин-1, оксид азота и асимметричный диметиларгинин (АДМА). Определение данных маркеров у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями позволит сделать новые выводы о влиянии фармакотерапии ИАПФ и БРА на функцию эндотелия больных с сердечно-сосудистой патологией.

Заключение

За период времени, прошедший с момента издания последней версии Европейских рекомендаций по лечению и диагностике АГ, показания к назначению БРА значительно расширились. К ранее имевшимся показаниям (АГ, нефропатия при СД II типа, диабетическая микроальбуминурия, гипертрофия левого желудочка и непереносимость ИАПФ) добавились ХСН, перенесенный ИМ, фибрилляция предсердий, метаболический синдром и СД. Поэтому сложившиеся ранее представления врачей о сартанах как о препаратах, назначаемых лишь при непереносимости ИАПФ, уходят в историю. Сдадут ли свои позиции ИАПФ или, наоборот, докажут свои неоспоримые преимущества над БРА, покажет практика и новые специально спланированные рандомизированные клинические исследования.

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

Литература

1. Davis J.O. The second Volhard Lecture: the use of blocking agents to define the functions of the renin-angiotensin system. *Clin Sc Mol Med Suppl* 1975; 2:3s–14s.
2. Gavras H., Brunner H.R., Turini G.A. et al. Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting-enzyme inhibitor SQ 14225 in man. *N Engl J Med* 1978; 298(18):991–5.
3. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patients outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114(25):2850–70.
4. Ageev F.T., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N. Chronic heart failure. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. Russian (Ареев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность. М: ГЕОТАР-Медиа; 2010).
5. Skvortsov A.A., Mareev V.Yu., Belenkov Yu.N. Place of angiotensin II receptor blockers in the treatment of patients with CHF. *Serdtshe* 2008; (5): 275–83. Russian (Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Место блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении больных ХСН. Сердце 2008; (5): 275–83).
6. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. Chronic heart failure. Selected lectures on cardiology. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. Russian (Беленков Ю.Н. Мареев В.Ю. Ареев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М: ГЕОТАР-Медиа; 2006).
7. Ostroymova O.D., Maksimov M.L., Shchukina G.N., Shorikova E.G. Receptor antagonists angiotensin-II 2010: what's new? *Sistemnye Gipertenzii* 2011; (1): 12–15. Russian (Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Щукина Г.Н., Шорикова Е.Г. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II 2010: что нового? Системные Гипертензии 2011; (1): 12–15).
8. Maksimov M.L., Dralova O.V., Starodubtsev A.K. AT1-receptor antagonists, angiotensin II, angiotensin-converting enzyme in the regulation of hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system. Focus on organoprotective effects. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2010; 9(2): 115–124. Russian (Максимов М.Л., Дралова О.В., Стародубцев А.К. Антагонисты AT1-рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в регуляции гемодинамики и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Фокус на органопротективные эффекты. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2010; 9(2): 115–124).
9. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Moiseev V.S. Hypertension. The keys to the diagnosis. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике. М: ГЕОТАР-Медиа; 2009).
10. Kobalava Zh.D., Shavarova E.K. Angiotensin II receptor antagonists in cardiology practice: a modern approach to the problem. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2008; (11): 1609–15. Russian (Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II в кардиологической практике: современный взгляд на проблему. Русский Медицинский Журнал 2008; (11): 1609–15).
11. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the North Scandinavian Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316:1429–35.
12. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlof B. et al.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311):1004–10.
13. Mochizuki S., Dahlof B., Taniguchi I. et al. for the JIKEI HEART Study Group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomized, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369: 1431–9.
14. Parving HH, Lenhert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effects of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with types 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12):870–8
15. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851–60.
16. Viberti G., Wheelodm N.M. MicroAlbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type II diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106(6):672–8.
17. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12):851–60.
18. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A et al. Morbidity and Mortality after Stroke, Eprosartan compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36(2):1218–1226.
19. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al Outcome in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363(9426):2022–31.
20. The NAVIGATOR Study Group. Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2010; 362:1477–90.
21. Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G, Remuzzi G. The Diovan reduction of Proteinuria Drop study: Albuminuria response to high doses of Valsartan in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2006; 114:11–61
22. 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).
23. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. et al. Effect of losartan compared to captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure; randomized trial — the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355(9215):1582–7
24. Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. *Lancet* 2002; 360(9335):752–60
25. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349:1893–906
26. Cohn J.N., Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigator. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345(23):1667–75
27. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362:772–776.
28. Baker WL., Coleman C.I., Kluger J., et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II–Receptor Blockers for Ischemic Heart Disease. *Ann Intern Med* 2009; 151:861–871
29. Matchar DB, McCorry DC, Orlando LA, et al Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for Treating Essential Hypertension. *Ann Intern Med* 2008; 148:16–29.
30. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: Effect of Monotherapy and Combination Therapy with Inhibitors of the Renin-Angiotensin System on Proteinuria in Renal Disease. *Ann Intern Med* 2008; 148:30–48.
31. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358(15):1547–59
32. Wang L, Huang XS, Zhou YL et al. Effects of angiotensin blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor on vascular endothelial function in type 2 diabetic patients with atherosclerosis: a comparative study. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2005; 25(8):967–71.

Поступила: 26.07.2012
Принята в печать: 19.09.2012



НИКОГДА НЕ ГОВОРИТЕ «НИКОГДА»

Рафаэль Гегамович Оганов, доктор медицинских наук, академик РАМН, академик РАЕН, профессор, кардиолог, заслуженный деятель науки Российской Федерации, лауреат Государственной премии РСФСР в области киноискусства (за цикл фильмов о профилактике сердечно-сосудистых заболеваний), лауреат премии «Профессия – жизнь» в номинации «Мэтр мировой медицины (2008 г.)», лауреат премии правительства Российской Федерации по науке и технике (2008 г.), главный специалист-эксперт кардиолог, с 2008 по 2011 гг. — главный специалист-эксперт по профилактической медицине Минздравсоцразвития РФ, Президент Всероссийского научного общества кардиологов (1999-2011 гг.) 9 декабря отметил 75-летний юбилей. Накануне этого события юбиляр дал интервью корреспонденту журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», в котором поделился своими взглядами о проблемах, волнующих общество во все времена.

– Рафаэль Гегамович, с Вами, умудренным жизненным опытом, хочется поговорить о времени, в котором мы живем, о нашем обществе.

Советский поэт Александр Семенович Кушнер в свое время написал:

**Времена не выбирают,
В них живут и умирают,
Большей пошлости на свете
Нет, чем кланяться и пенять.
Будто можно те на эти,
Как на рынке, поменять.
Что ни век, то век железный.
Но дымится сад чудесный,
Блещет тучка...**

Эти слова сегодня актуальны так, будто адресованы нам, сегодняшним. Вы с ними согласны?

– Да, согласен: эти строки действительно можно адресовать и россиянам, живущим в 21 веке. Хотя человек – хоть в 15-м, хоть в 21-м веке в своих бедах всегда винит времена, в которых живет, правительство, обстоятельства, а не себя, любимого. «Кланяться» и «пенять» вместо того, чтобы найти в себе силы что-то в жизни изменить – например, перестать пить, получить хорошее образование, найти интересную работу. Оптимисты понимают, что жизнь – как зебра: черная полоса пройдет – наступит белая, поэтому всегда находят повод радоваться жизни и ценить то, что она им дает. Однажды мой коллега сказал: «Надо жить, а не пере-

живать». И это правильно: наша жизнь соткана из мгновений, и чем качественнее они, тем качественнее наша жизнь. Поэтому нельзя заикливаться на неприятностях, с негативными мыслями надо расставаться легко, жить будущим, а не пережевывать прошлое, особенно негативные моменты. Что касается времени, в котором мы живем, – его «выбирают» наши родители. И нельзя сказать, что на их долю выпало лучшее время, чем на нашу. Они пережили Первую мировую войну, революцию, голод, Вторую мировую войну, самую кровавую в истории человечества, послевоенную разруху.

Тем не менее, складывается впечатление, что сейчас и довольных, и недовольных своей жизнью гораздо больше, чем несколько десятилетий назад. Есть и категория граждан, которым, к сожалению, только и остается, что кланяться. Это старики, живущие на пенсию, многодетные семьи, инвалиды, для которых государство не создало нормальную среду обитания. И пока они «кланяются и пеняют», это не обременительно ни для власти, ни для общества. Хуже, если недовольные выйдут на улицы с требованиями восстановить справедливость, повысить уровень жизни, создать достойные рабочие места, поднять планку прожиточного минимума, остановить безудержный рост тарифов и так далее. Это может быть опасно для всех. Поэтому лучше тем, кто принимает решения на самом высоком уровне, не дожидаясь зарождения революционного настроения у народа и появления пролетариата, вооруженного булыжниками, вникнуть в суть жа-

лоб наименее защищенных граждан, народа и удовлетворить их законные требования.

Одна из примет нашего времени — попрошайки, для которых попрошайничество стало не только образом жизни, но и профессией. Это якобы афганцы-инвалиды, позорящие настоящих героев-интернационалистов, «безутешные» матери со «смертельно больными» детьми, вполне здоровые женщины и мужчины с кошками и собаками, выпрашивающие милостыню якобы на приют для животных. Но самые отвратительные представители профессиональных попрошаек — так называемые «мадонны» с детьми. Чтобы дети не докучали «мамаше», им вкалывают сильное снотворное или наркотики. Вот почему малыши либо безучастно ходят рядом, либо спят. На мой взгляд, место таким «мадоннам» — в тюрьме, а «их» детям — в детских домах, а не в переходах метро и подворотнях. Скорей всего, эти дети были украдены, куплены или взяты в «аренду» у родителей-алкоголиков.

Еще одна социальная группа, требующая пристального внимания общества и государства, — бомжи. Они, правда, не попрошайничают, пытаются выживать самостоятельно. Среди них встречаются не только деклассированные элементы, потерянные для общества, но и вполне нормальные люди, честно работавшие всю жизнь. Просто попали в трудную жизненную ситуацию, лишились крова, работы, семьи, документов. Таким людям помощь государства необходима — той, что им оказывается сейчас, явно не хватает. У нас — не Америка, 30-градусный мороз в картонной коробке не пере выдержишь. Несмотря на всевозможные благотворительные акции, обеды, пожертвования, помощь волонтеров, разрабатывающих благотворительные программы и открывающих пункты кормления для бездомных людей, проблему это не решает. Бездомных вообще не должно быть в нашей стране.

На мой взгляд, если человек не потерял для общества, ему нужны не только ночлежка и кормежка, а полноценная реабилитация, дающая шанс вернуться в нормальную жизнь, в социум. Сейчас же, с одной стороны, мы сетуем на плохую демографическую ситуацию и нехватку рабочих рук, с другой — практически безучастно смотрим, как эти рабочие руки, никем невосприимчивые, пропадают.

– За перестроечные годы изменились не только времена, но и общество. Оно расколото: многие хотели бы вернуться в СССР, их оппоненты мечтают о капитализме. Какой путь, на Ваш взгляд, для России предпочтительнее и почему? Что может нас объединить?

– Я родился и большую часть жизни прожил в Советском Союзе. Это были лучшие годы моей жизни, может быть, потому, что был молодым, а впереди — це-

лая жизнь. Однако, сравнивая годы моей юности и нынешние, могу сказать, что, родившись в простой рабочей семье, я смог получить два высших образования, найти интересную работу, защитить кандидатскую и докторскую диссертации. Сегодня, уверен, у моих родителей не хватило бы денег, чтобы оплатить мою учебу не то что в двух, а в одном вузе. И в таком положении, к сожалению, находится большая часть населения: в России строится капитализм. То, что в СССР было бесплатным, в Российской Федерации стало платным: медицина, образование, занятия в спортивных секциях. Это неправильно. Высокоразвитое общество, каким оно должно быть в России, могут построить лишь высокообразованные граждане с крепким здоровьем. От «грамотных потребителей», о которых мечтал наш бывший министр образования Андрей Александрович Фурсенко, никаких умений, кроме умения «грамотно» выбрать товар, произведенный не отечественными производителями, тем более, не дождешься высоких научных достижений. У общества, состоящего из грамотных потребителей, нет будущего.

Я не политический деятель, не знаю, какой путь для нас предпочтительнее — социализм или капитализм. Но в одном уверен: наши дети, внуки, правнуки должны иметь возможность получить качественное образование, найти высокооплачиваемую работу и получать заработную плату, на которую можно достойно содержать семью и удовлетворять потребности всех ее членов. Если семья спортивная — значит, средств должно хватать не только на коммунальные платежи, одежду, обувь и питание, но и спортивный инвентарь, если театральная — то на походы в театры и т.п.

– «Семья — ячейка общества», — говорили в советское время. Сегодня крепкие семьи стали редкостью. Семейные ценности сдают позиции под влиянием новой морали, пришедшей к нам из-за рубежа. Это «смертельный» случай или институт семьи можно спасти?

– Несомненно, советской семье или ситуации, когда семейные проблемы решались в парткоме или месткоме, уже не будет. Сегодня разногласия между мужем и женой в лучшем случае решаются в суде или в кабинете психолога. Большое значение для сохранения и укрепления семьи имеет деятельность традиционных религиозных конфессий, интерес к которым в последние годы у населения сильно возрос. О худших вариантах — убийствах на бытовой почве — вспоминать не хочется, о них ежедневно говорят с экрана телевизора.

Что касается института семьи, то он, к сожалению, действительно сдал позиции. Изменился статус мужчины и женщины, они стали независимее друг от друга и в бытовых, и в финансовых вопросах. Современную женщину не удовлетворяет роль домашней хозяйки.

Практика последних десятилетий показала, что слабый пол лучше приспособлен к выживанию в экстремальных ситуациях. Сегодня никого не удивляют семьи, где главный кормилец в семье — мама. Женщины, можно сказать, в равной борьбе отвоевали у мужчин право занимать руководящие должности, успешно строят служебную карьеру, активно участвуют в общественной жизни. С одной стороны, это хорошо. С другой — плохо: женщины стали позже и реже рожать. Нормой становится семья с одним ребенком. Семейные узы утратили былую прочность, не выдерживают проверки чужой, раскрепощенной культурой, доступностью соблазнов. Традиционные ценности уступают место так называемой свободе и правам человека. Но они хороши, если их не используют в корыстных целях. Поэтому с точки зрения института семьи приметой нашего времени стали частые разводы, скандалы из-за детей, имущества, брошенные родители.

И все же семья, как первичная ячейка общества, должна, на мой взгляд, сохраниться, ибо именно в ней идет воспитание подрастающего поколения, которое учится заботиться о своих дедушках и бабушках, членах семьи с ограниченными возможностями. Никакое государство в полной мере взять на себя эти функции не сможет.

Большой угрозой для института семьи являются так называемые однополые браки с двумя мамами или папами. В Америке, например, в прошлом году было запрещено в официальной документации употреблять слова «мама» и «папа». Их заменили терминами «родитель № 1» и «родитель № 2». Оказывается, «прежняя гендерная идентификация родителей противоречит реальности семейной жизни в США», где растет количество однополых браков. По мнению внешнеполитического ведомства США, целое поколение юных американцев не должно чувствовать себя ущербными только потому, что у них «два папы» или «две мамы». Если следовать их логике, надо отменить и бабушек с дедушками, тетюшек с дядюшками, племянников и племянниц, и так далее, и тому подобное. Я совершенно не согласен с тем, что здоровое морально и физически большинство должно следовать за нездоровым меньшинством. На мой взгляд, одной из причин, а может быть, и главной причиной внедрения в социум однополых семей, является желание «золотого миллиарда», сократив население Земли, сохранить для себя высокий уровень жизни и потребления.

– О людях с нетрадиционной ориентацией ведутся яростные споры: они больные или извращенцы? Что Вы можете сказать по этому поводу?

– Нетрадиционная ориентация — это, по-моему, не извращение и не болезнь, а какая-то аномалия в развитии человеческого организма, скорее всего, в гормональной сфере. В остальном такие люди ничем не отличаются от нас с вами, поэтому и относиться к ним надо, как к остальным. Правда, я не понимаю попыток представителей меньшинства привлечь к себе внимание гей-парадами. Ежегодные карнавалы в Бразилии вполне можно назвать парадом красоты, их, как написано в Википедии, проводят за 40 дней до Пасхи, отмечая, таким образом, начало Великого поста и акт прощания с плотскими удовольствиями.

Военный парад — торжественное прохождение войск или военной техники. Как правило, проводится в дни официальных праздников, торжеств государственного и военного значения, а также после завершения крупных военных учений. Военные парады демонстрируют силу и мощь государства. Что могут продемонстрировать на гей-параде люди с нетрадиционной ориентацией? Разве что заявить о себе. Но кому, кроме них самих, это интересно?

– Расскажите, пожалуйста, как складываются ваши отношения с окружающими Вас людьми? У Вас есть настоящие друзья?

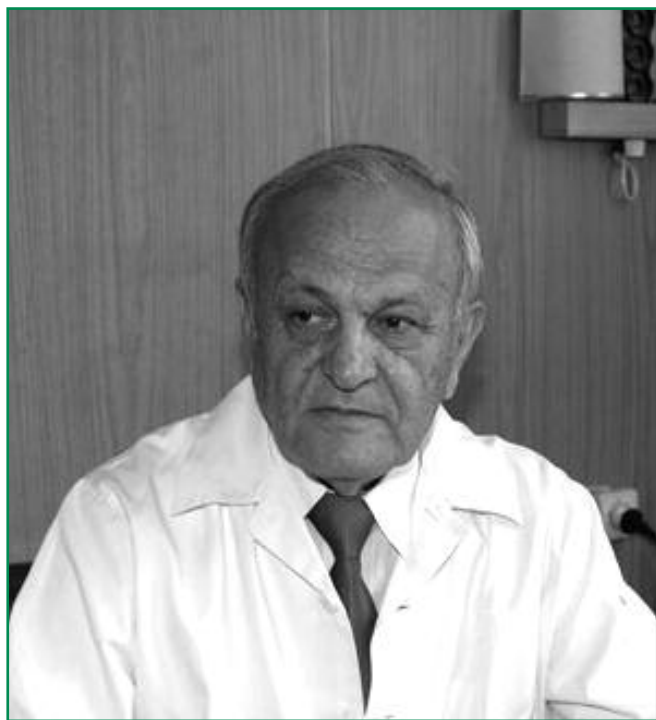
– Настоящих друзей, которые всю жизнь с тобой — и в радости, и в горе — мало. А большинство так называемых друзей — это люди, чьи интересы в какой-то отрезок времени совпадают с вашими интересами. Это не значит, что они плохие, наоборот, они могут быть прекрасными людьми, много хорошего для вас сделавшими, но в отношениях все-таки чего-то может не хватать, поэтому не могу назвать их друзьями. Хорошими приятелями — с удовольствием.

В коллегах больше всего ценю профессионализм, прекрасно, если он сочетается с высокими человеческими качествами. Но в любом случае, я не делю коллег на хороших или плохих людей. Если говорить о подчиненных, то их можно, а иногда и нужно критиковать и даже ругать, но унижать — никогда.

Для успешного карьерного роста, на мой взгляд, необходимо следовать трем принципам: любую работу делать хорошо; не бояться учиться у людей ниже тебя рангом, никогда не говорить «никогда».

Наталья ДОЛГУШИНА

*Редакция журнала от всей души поздравляет
Рафаэля Гегамовича с 75-летним юбилеем,
желает долгих лет творческой жизни.*



АРОНОВУ ДАВИДУ МЕЕРОВИЧУ ИСПОЛНИЛОСЬ 80 ЛЕТ

30 октября 2012 г. Давиду Мееровичу Аронову исполнилось 80 лет. Давид Меерович Аронов – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, основатель отечественной школы реабилитологии больных инфарктом миокарда и другими формами ишемической болезни сердца. После окончания лечебного факультета Ташкентского государственного медицинского института (1955) работал главным врачом районной больницы, терапевтом областной больницы г. Бухары (1955–1959). В 1959–1962 гг. проходил обучение в аспирантуре в Институте терапии АМН СССР. В дальнейшем работал научным сотрудником Института (1963–1968), старшим научным сотрудником Всесоюзного кардиологического научного центра в г. Москве (1968–1988). С 1988 г. Д.М. Аронов – руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины МЗ РФ.

Основные направления профессиональной деятельности Д.М. Аронова связаны с изучением атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), разработкой методов реабилитации и вторичной профилактики, фармакотерапии при атеросклерозе и ИБС. Он дал научное обоснование и разработал практические методы реабилитации больных инфарктом миокарда, которые легли в основу Государственной поэтапной системы реабилитации в СССР. В результате применения новых подходов к ведению больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) сроки пребывания больных ОИМ в стационаре сократились с 81 койко-дня до 52 койко-дней. Активизация больных стала происходить на 1–3-й день от начала болезни (до применения реабилитации – через 21 день). Стало возможным переводить больных ОИМ в реабилитационные отделения местных кардиологических санаториев прямо с больничной койки, при этом число трудоспособных больных ОИМ после реабилитации возросло до 81 %.

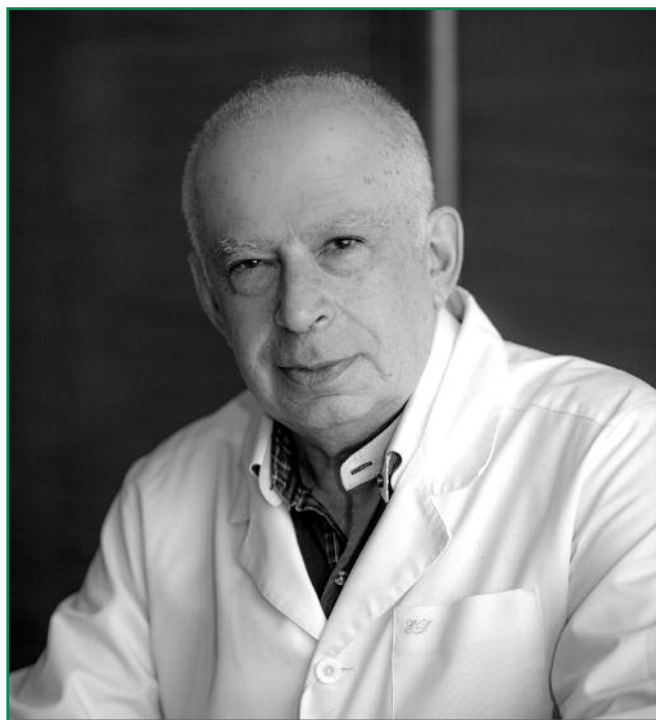
Д.М. Аронов первым в СССР разработал нагрузочную электрокардиографическую пробу у больных, перенесших инфаркт миокарда, первым начал длительные физические тренировки больных ИБС после инфаркта миокарда на диспансерном этапе. Также он обосновал эффективность и безопасность применения тренировочных нагрузок умеренной интенсивности (1983), что в последующие годы вошло во все международные и национальные рекомендации.

В середине 1990-х гг. Д.М. Аронов был инициатором возрождения реабилитационного направления в кардиологии: регулярные российские конференции по кардиореабилитации и вторичной профилактике за-

вершились организацией Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики. Он автор изобретения, им написано множество монографий, опубликовано более 600 статей в отечественных и зарубежных научных журналах. Д.М. Аронов – соавтор нескольких отечественных руководств по кардиологии, а также организатор школы по кардиореабилитации и вторичной профилактике. Под его руководством подготовлено более 40 кандидатских и 6 докторских диссертаций.

Д.М. Аронов – член редакционного совета нескольких отечественных и двух международных специализированных журналов, главный редактор журнала «КардиоСоматика» («Кардиосоматика»), член международного научного Совета по реабилитации и вторичной профилактике при Всемирной федерации кардиологов, президент Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, председатель правления секции Российского кардиологического общества (РКО) «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», член рабочей группы по реабилитации и физическим нагрузкам Европейского общества кардиологов, член правления международной ассоциации «Друзья сердца по всему миру».

Редакция журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» присоединяется к ученикам и коллегам Давида Мееровича Аронова в поздравлениях с 80-летием, желает юбиляру крепкого здоровья, долгих лет активной творческой жизни на благо развития кардиологии.



СЛУЖУ ЧЕЛОВЕЧЕСКОМУ СЕРДЦУ

26 ноября директору Саратовского НИИ кардиологии Минздравсоцразвития РФ, профессору, доктору медицинских наук, вице-президенту Всероссийского научного общества кардиологов, почетному кардиологу России Павлу Яковлевичу Довгалевскому исполнилось 65 лет. 41 год из них он лечит людей.

Директор Саратовского НИИ кардиологии Минздравсоцразвития РФ, профессор, доктор медицинских наук, вице-президент Всероссийского научного общества кардиологов, почетный кардиолог России Павел Яковлевич Довгалевский родился 26 ноября 1947 года. В 1971 году с отличием окончил Саратовский ГМИ по специальности «лечебное дело». С 1971 по 1973 гг. работал на станции скорой медицинской помощи г. Саратова врачом инфарктной бригады. В 1973 г. был призван в ряды Советской Армии. Служил на Северном флоте врачом войсковой части. С 1975 г. работал во 2-й Городской клинической больнице врачом-кардиологом, с 1978 г. – заведующим кардиологическим отделением, одновременно – с 1981 г. – был ассистентом кафедры пропедевтики внутренних болезней Саратовского ГМИ.

С 1981 по 1994 год П. Я. Довгалевский – главный врач клиники Саратовского НИИ кардиологии, в 1994 г. назначен его директором. В 1997 году избран на должность профессора кафедры общей и клинической фармакологии Саратовского ГМУ. В 1983 году защитил кандидатскую диссертацию, а в 1997 – докторскую. Ученое звание профессора присуждено в 1998 г.

За время работы неоднократно проходил обучение и повышение квалификации на факультете последипломного образования СГМУ, С.-Петербургском НИИ кардиологии МЗ РФ, в Национальном институте стандартов США, Учебно-научном центре Медицинского центра при Президенте РФ.

Павел Яковлевич внес значительный вклад в развитие кардиологии: он первый разработал методы использования новых медицинских технологий для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболева-

ний, был одним из создателей в нашей стране телемедицинских дистанционных кардиологических центров для передачи ЭКГ, которые до сих пор успешно и эффективно работают во многих регионах России. Разработал методы прогнозирования течения острого инфаркта миокарда, изучения вариабельности ритма сердца при нагрузочных пробах. Ряд его работ посвящен острому коронарному синдрому, он был активным участником создания национальных рекомендаций по острому коронарному синдрому, по внезапной сердечной смерти и др. Его работы по проблемам применения информационных телемедицинских технологий, в частности, по созданию уникальной телемедицинской информационной системы «Cardinet!», позволяющей решать сложные масштабные задачи здравоохранения в целом и в кардиологии, в частности, признаны приоритетными.

Его уникальные научные исследования нашли применение при реализации Федеральной программы по профилактике и лечению больных артериальной гипертензией и острым коронарным синдромом: при разработке договора с Минздравом России в рамках Федеральной программы по созданию «Системы учета и динамического наблюдения больных артериальной гипертензией в амбулаторных условиях с использованием компьютерных телемедицинских технологий», по формированию Национального Регистра больных с артериальной гипертензией и острым коронарным синдромом.

Итоги научных исследований Павла Яковлевича Довгалевского отражены в многочисленных публикациях в центральных отечественных и зарубежных медицинских журналах, в материалах по итогам научных конференций, симпозиумов и конгрессов. Он является автором 200 научных работ, среди которых – 5 монографий, 15 патентов РФ на изобретения, методические рекомендации, утвержденные Минздравом России.

Для работы в вузах, НИИ и органах практического здравоохранения он подготовил 9 докторов и 19 кандидатов медицинских наук. П.Я.Довгалевский активно

участвует в работе Всероссийского научного общества кардиологов. В течение ряда лет избирался вице-президентом общества. С 2011 избран членом президиума правления РКО. Павел Яковлевич проводит большую организационную работу по проведению конгрессов и конференций, являясь членом оргкомитета и председателем пленарных и секционных заседаний практически всех значимых российских форумов.

Большое значение П.Я.Довгалецкий уделяет пропаганде медицинских знаний по кардиологии среди населения, неоднократно выступал в центральной и местной печати, на радио и телевидении по проблемам профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Павел Яковлевич любезно согласился ответить на несколько вопросов корреспонденту журнала.

– Вы впервые в кардиологии разработали методы использования новых медицинских технологий для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Расскажите, пожалуйста, о них.

– Это разработки новых медицинских технологий в кардиологии с использованием систем телеметрии и информационных локальных компьютерных систем, методов прогнозирования возможностей развития, течения и исходов основных сердечно-сосудистых заболеваний. Это – новые высокотехнологичные, в том числе, и хирургические, современные методы диагностики, лечения и профилактики, медицинской реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. А итог – создание новых уникальных медицинских технологий и методов, отвечающих международным стандартам. Их экономическая эффективность доказана в практическом здравоохранении, в частности, разработана медицинская технология динамического прогнозирования течения и исходов инфаркта миокарда, которая повышает эффективность и снижает стоимость проводимых лечебных мероприятий, достоверно уменьшает госпитальную летальность.

Разработаны и новые подходы к выявлению больных артериальной гипертонией, угрожаемых по развитию кардиальных осложнений и внезапной смерти с эпизодами «безболевого» ишемии миокарда на основе специального экспресс-теста, оригинальная медицинская технология безманжетного мониторингирования артериального давления на основе непрерывного компьютерного анализа скорости распространения пульсовой волны. Подобная технология позволяет подробно отслеживать вариабельность артериального давления в покое и во время дозированной физической нагрузки, четко выделять различные типы суточного профиля артериального давления, проводить хронофармакологическое лечение гипотензивными препаратами.

– Вы имеете непосредственное отношение к созданию телемедицинских дистанционных кардиологических центров для передачи ЭКГ. Как они работают?

– Действительно, впервые – не только в России, но и в мире – еще в 1972 году в Саратове под руководством моего учителя профессора Эммануила Шеваховича Халфена был открыт дистанционный кардиологический центр с использованием технологии передачи ЭКГ по телефонным каналам. Аппаратура для него была создана в содружестве с инженерами предприятий нашего города. Эти центры получили широкое распространение по всей стране. Дальнейшее развитие телемедицины позволило внедрить метод аутотрансляции ЭКГ, и это значительно повысило эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий у больных инфарктом миокарда.

– Какой своей научной работой Вы гордитесь больше всего, какая из них имеет самую большую пользу для пациентов и лечащих врачей?

– «Гордись» – очень пафосно, но, наверное, теми работами, которые давались тяжело, на которые потрачено много усилий. И если их результаты помогли выжить хотя бы одному больному, это позволяет если не гордиться, то получить удовлетворение от того, что сделано.

– Вы придаете большое значение пропаганде медицинских знаний по кардиологии. Какие советы чаще всего даете своим слушателям для предотвращения сердечнососудистых заболеваний?

– Скажу, наверное, очень банальную вещь, но это, прежде всего, профилактика. Стараюсь объяснить, что никто не поможет человеку, кроме него самого. Рекомендую вести здоровый образ жизни.

– Что Вы думаете о развитии интервенционных методов лечения в кардиологии в России?

– Думаю, что политика широкого внедрения интервенционных методов лечения в кардиологии, проводимая в настоящее время Минздравом, даст положительные результаты, и в ближайшее время мы выйдем на европейский уровень использования этих методов лечения.

Наталья Долгушина

*Редакция сердечно поздравляет
Павла Яковлевича Довгалецкого с юбилеем,
желает ему долгих лет жизни, плодотворной научной
деятельности на благо отечественного здравоохранения.*

ПРАВИТЕЛЬСТВО ГОРОДА МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ

26-28 марта 2013, 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.rosradio.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 редакционной правке.

2. В заглавии должны быть указаны название (заглавными буквами), с новой строки – фамилия 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



XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля 2013 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО–ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Новые прогрессивные технологии диагностики, лечения и профилактики основных заболеваний человека
■ Результаты изучения генома человека — практическому здравоохранению
■ Редкие болезни. Новейшие технологии диагностики и лечения
■ Персонализированная медицина
■ Рациональная фармакотерапия в педиатрии
■ Некоторые аспекты женского здоровья с позиции врачей различных специальностей
■ Важные задачи вакцинопрофилактики и иммунодиагностики заболеваний человека
■ Депрессивные и болевые расстройства в общей медицинской практике — актуальная междисциплинарная проблема. Пути решения
■ Непрерывное образование врачей первичного звена как основа повышения качества медицинской помощи

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

■ Кардиология	■ Акушерство и гинекология	■ Педиатрия (гастроэнтерология)
■ Гастроэнтерология	■ Фтизиатрия	■ Педиатрия (догоспитальная помощь)
■ Внутренние болезни	■ Клиническая фармакология	■ Педиатрия (кардиология)
■ Химиотерапия и антибиотики	■ Стоматология	■ Педиатрия (неврология и нейрогенетика)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

■ Кардиология	■ Стоматология
■ Внутренние болезни	■ Клиническая фармакология
■ Гастроэнтерология	

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

■ «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В рамках Конгресса проходит выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К Конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIV выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 12	28. 12. 12
Тезисы	01. 09. 12	15. 12. 12
Конкурсные работы	01. 09. 12	18. 01. 13
Регистрационные карты	01. 09. 12	08. 04. 13
Заявки на участие в выставке	01. 09. 12	07. 03. 13

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)
Тел: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)
E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)
reg@medlife.ru (регистрационные карты)
trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)
stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ» В 2012 Г.

РЕДАКЦИОННАЯ

- F. Alfonso, A. Timmis, F.J. Pinto, G. Ambrosio, H. Ector, P. Kulakowski, P. Vardas, от имени Редакторской рабочей группы Европейского общества кардиологов - Требования национальных кардиологических журналов Европейского общества кардиологов в отношении раскрытия конфликта интересов – 2, 132
- Совет Европейского общества кардиологов - Взаимоотношения профессиональных медицинских ассоциаций и медицинской промышленности в сфере распространения научной информации и непрерывного медицинского образования: заявление о политике Европейского общества кардиологов – 3, 394

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В.В. Якушевич, А.Ю. Малыгин, С.В. Лыченко, А.С. Петроченко, А.В. Кабанов - Эффективность высокой дозы симvastатина при назначении препарата в остром периоде ишемического инсульта – 1, 4
- С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, Н.А. Дмитриева, О.В. Лерман, С.Н. Толпыгина, В.П. Воронина, Л.Ю. Дроздова - Сравнительное изучение эффективности и переносимости дженерического и оригинального препаратов валсартана в виде монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом и бисопрололом у больных артериальной гипертензией 1-2 степени и метаболическим синдромом – 1, 17
- В.А. Сулимов, Е.В. Мороз - Резистентность к антитромбоцитарным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, подвергающихся элективному стентированию коронарных артерий – 1, 23
- В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Ю.Н. Родионова - Гендерные особенности микроальбуминурии и её взаимосвязь с показателями внутрипочечной гемодинамики и уровнем лептина у больных артериальной гипертензией – 1, 31
- Ю.Б. Белоусов, В.Ю. Мареев, И.С. Явелов, Д.Ю. Белоусов - Клинико-экономический анализ эффективности дабигаатрана этексилата в сравнении с варфарином в аспекте профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий – 1, 37
- Е.В. Строкова, Е.А. Наумова, Ю.Г. Шварц - Приверженность длительному лечению кардиологических пациентов с легкой и умеренной депрессией: неэффективность антидепрессивной терапии пирлиндолом в рандомизированном исследовании – 1, 45
- Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Д.Ю. Платонов, Д.В. Килейников, Т.Ю. Тимешова - Клинико-функциональные особенности больных изолированной систолической артериальной гипертензией – 1, 51
- М.Л. Гинзбург, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич, А.В. Фокина, Е.В. Даниэльс, А.В. Захарова - Анализ факторов, влияющих на сроки поступления в стационар пациентов с острым коронарным синдромом (по данным исследования ЛИС – Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда) – 2, 141
- О.П. Боброва, М.М. Петрова - Сравнение фармакокинетических и фармакодинамических показателей оригинального и воспроизведенного эналаприла при лечении артериальной гипертензии у лиц старческого возраста – 2, 149
- Е.Л. Артанова, Л.Е. Коньшина, И.М. Соколов, Ю.Г. Шварц - Показатели качества жизни и их динамика у пациентов с фибрилляцией предсердий после выхода из международного клинического исследования – 2, 154
- Е.А. Куракина, Д.В. Дупляков, С.М. Хохлунов, Г.С. Козупица - Синкопе при немассивной тромбоэмболии легочной артерии как предиктор высокого риска летального исхода – 2, 158
- С.Ю. Марцевич, В.П. Воронина, М.Л. Гинзбург, Н.П. Кутишенко, Ю.Н. Полянская, Т.Г. Хелия, А.М. Малышева, С.Н. Толпыгина, В.С. Кутузова, Е.А. Гофман, А.Д. Деев - Современная терапия антиагрегантами больных с высоким риском тромбообразования и реальная клиническая практика – 2, 163
- А.А. Ломоносова, Н.А. Мазур, Е.А. Золотова, Е.В. Саятина, В.В. Чигинева, Н.В. Шестакова - Остаточная реактивность тромбоцитов на терапии ингибиторами циклооксигеназы или рецепторов аденозиндифосфата – 2, 168
- Е.И. Тарловская, Н.С. Максимчук, С.В. Мальчикова, М.В. Авксентьева - Предварительные результаты сравнительного фармакоэкономического проспективного исследования различных видов терапии артериальной гипертензии – 2, 173
- С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, М.Л. Гинзбург, Г.В. Матюшин, В.В. Скибицкий, Л.А. Соколова, А.Д. Деев от имени участников исследования КАРДИОКАНОН - Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов – 2, 179
- И.С. Джериева, Н.И. Волкова, С.И. Рапопорт - Сменная работа как один из факторов риска развития артериальной гипертензии и метаболических нарушений – 2, 185
- Н.Н. Кушнарченко, А.В. Говорин - Клиническое значение изменений жирных кислот у больных первичной подагрой с артериальной гипертензией – 2, 190
- О.В. Батурина, С.Р. Гиляревский, И.М. Кузьмина, М.А. Годков, Е.В. Клычникова - Эффективность сочетанного применения тестов на биомаркеры для диагностики инфаркта миокарда в ранние сроки после развития его клинических проявлений: роль кардиоспецифического белка, связывающего жирные кислоты – 3, 405
- Н.П. Лямина, А.Н. Носенко, И.Б. Разборова, О.В. Орликова, Е.В. Котельникова, Э.С. Карпова - Кардиопротективный эффект физической реабилитации у пациентов с диастолической дисфункцией ишемического генеза, перенесших чрескожное коронарное вмешательство – 3, 415
- Т.Н. Хайбуллин, Е.Ю. Кравцова, Г.А. Мартынова - Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на окислительную модификацию белков сывотки крови у больных ишемическим инсультом – 3, 420
- А.В. Рудакова, М.С. Бережнова - Фармакоэкономические аспекты терапии никотиновой зависимости у пациентов со стенокардией, нуждающихся в кардиохирургических вмешательствах – 3, 424
- В.Е. Куликов, М.Э. Хапман, П.А. Баров, М.А. Тонеева, В.А. Сергиевская - Влияние систолической дисфункции левого желудочка на показатели церебральной гемодинамики у больных с острым инфарктом миокарда (результаты обсервационного исследования) – 3, 428
- О.А. Кошельская, О.А. Журавлёва - Влияние комбинированной антигипертензивной терапии с достижением целевых значений артериального давления на доплерографические показатели внутрипочечного кровотока у больных сахарным диабетом типа 2 – 3, 433
- В. П. Волков - Кардиотоксичность нейрорептиков: морфо-электрокардиографические параллели – 3, 441
- С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина 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) – 4, 488
- Т.В. Мартынюк, С.Н. Наконечников, В.П. Масенко, И.Е. Чазова - Ингаляционный оксид азота: клинические эффекты и влияние на профиль провоспалительных маркеров у пациентов с идиопатической легочной гипертензией – 4, 500
- В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова, Н.Е. Пыхалова - Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у женщин с метаболическим синдромом и гипотиреозом – 4, 509

- Л.Е. Чекулдаева, С.В. Обухова, А.А. Симаков, Л.В. Поляева, Е.И. Рязанова - Проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Триметазидин – эффективная терапия больных ишемической болезнью сердца – 4, 515
- С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина от имени рабочей группы по проведению исследования КАБРИОЛЕТ - 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) – 5, 626
- Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, А.Н. Герасимов, А.В. Волков, Е.Л. Насонов - Высокая частота сердечных сокращений как потенциальный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ревматоидным артритом – 5, 636
- 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 - Титры антител к $\beta 1$ -адренорецепторам и М2-холинорецепторам у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца без признаков органического заболевания сердечно-сосудистой системы и их возможное клиническое значение – 5, 647
- Р.Д. Курбанов, Н.У. Закиров, Ш.К. Азизов, Х.М. Раубжанов - Возможные предикторы рецидивирования фибрилляции предсердий на фоне длительного профилактического приема пропafenона – 5, 655
- М.В. Суровцева, Н.А. Козиолова, А.И. Чернявина - Оценка динамики суточного профиля и вариабельности артериального давления у больных хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией на фоне терапии ивабрадином – 5, 661
- О.А. Кошельская, О.А. Журавлёва, Р.С. Карпов - Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии в достижении целевого уровня артериального давления у больных сахарным диабетом – 5, 667
- С.Ю. Марцевич, М.Л. Гинзбург, Н.П. Кутишенко, А.Д. Деев, В.П. Смирнов, Л.Ю. Дроздова, Е.В. Даниэльс, А.В. Фокина - Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 2. Влияние предшествующей лекарственной терапии на отдаленный прогноз жизни больных – 6, 738
- В.И. Подзолков, Л.В. Васильева, В.В. Матвеев, Н.А. Колесниченко - Гендерные особенности микроциркуляции у здоровых лиц и у пациентов с начальной стадией артериальной гипертензии – 6, 746
- К.М. Дзеранова, А.Г. Автандилов, Н.В. Верткина - Влияние препаратов магния на физическую работоспособность у молодых людей с пролапсом митрального клапана: результаты несравнительного исследования – 6, 752
- Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, А.Н. Герасимов, А.В. Волков, Е.Л. Насонов - Взаимосвязь кардиоваскулярных факторов риска с ригидностью артериальной стенки у женщин с высокой активностью ревматоидного артрита – 6, 756
- М.Н. Ковригина, М.Н. Мамедов - Оценка риска развития сахарного диабета у мужчин с различным уровнем сердечно-сосудистого риска – 6, 766

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

- Н.И. Гапонова, Н.Ф. Плавунов, В.Л. Бараташвили - Динамика затрат на терапию гипертонического криза при оптимизации лекарственного обеспечения на догоспитальном этапе – 1, 57
- М.А. Демидова, Н.Н. Кириленко - Анализ структуры затрат на медикаментозную терапию пациентов со стабильной стенокардией (на примере кардиологического отделения областной клинической больницы Твери) – 1, 61
- Л.А. Остроумова, С.В. Шалаев - Пути повышения доступности и эффективности догоспитального тромболитика в реальной клинической практике – 4, 521
- И.В. Грайфер, Л.Е. Кувшинова, П.В. Долотовская, О.В. Решетько, Н.В. Фурман - Риск тромбозомболических осложнений и антитромботическая терапия у госпитализированных больных постоянной и рецидивирующей фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике – 5, 675

- С.Ю. Марцевич, М.Л. Гинзбург, Н.П. Кутишенко, А.Д. Деев, В.П. Смирнов, Л.Ю. Дроздова, Е.В. Даниэльс, А.В. Фокина - 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 – 5, 681
- Л. А. Бондаренко, Л. Е. Рудакова, Ф. К. Рахматулло, Т. П. Кострикова, И. И. Капустина - Клинические результаты тромболитической терапии алтеплазой и тенектеплазой у больных инфарктом миокарда – 5, 685
- А.И. Чесникова, В.А. Сафроненко - Оценка степени прогрессирования атеросклероза коронарных артерий у пациентов с пятилетним анамнезом инфаркта миокарда в зависимости от приверженности терапии статинами – 6, 772

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- И.М. Соколов, Н.А. Железнякова - Эффективность фиксированной комбинации валсартана, амлодипина и гидрохлоротиазида в комплексной терапии пациента очень высокого кардиоваскулярного риска – 1, 68
- Р.Р. Маматказина, И.П. Колос, С.Е. Сердюк, Е.П. Мазыгула, А.В. Свешников - Трепетание предсердий, индуцированное приемом антиаритмических препаратов 1С-класса, у пациента с синдромом WPW: клинический случай и обзор литературы – 2, 196
- В.И. Подзолков, А. И. Тарзиманова - Телмисартан в лечении артериальной гипертензии. Клинический разбор – 2, 201
- В.В. Глушенко - Сравнительная эффективность пипофезина, тианептина и хлорпротиксена у пациентов с синдромом дефицита внимания и артериальной гипертензией: результаты открытого нерандомизированного исследования – 3, 447
- В.Г. Трегубов, С.Г. Канорский, В.М. Покровский - Влияние квинаприла на регуляторно-адаптивный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью I функционального класса: результаты несравнительного исследования – 4, 526
- С. Марчев, Т. Веков - Рациональная фармакотерапия при кардиомиопатии Такоцубо – 6, 777

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Е.Н. Павлюкова, Д.А. Кужель, Г.В. Матюшин, Н.С. Веселкова, О.В. Авдеева, В.С. Метелица, Е.В. Самохвалов, Е.А. Савченко - Деформация миокарда и полная блокада левой ножки пучка Гиса – 6, 781

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

- М.В. Леонова - Бета-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии: данные доказательной медицины и реальная практика – 1, 75
- М.Н. Мамедов, Е.А. Поддубская, М.Н. Ковригина, З.О. Угурчиева, Р.Т. Дигигова - Первичная профилактика сахарного диабета: коррекция ранних нарушений углеводного обмена в кардиологической практике – 1, 81
- С.Н. Толпыгина, С.Ю. Марцевич, Е.Н. Хосева, Н.В. Киселева - Эффективность и безопасность применения ацетилсалициловой кислоты в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний – 2, 205
- С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, А.Г. Кочетов, О.В. Успенская - «Новые» классы препаратов в лечении хронической сердечной недостаточности и их доказательная база – 2, 211
- В. А. Сулимов, Ю. В. Гаврилов, Е. А. Окишева - Сердечно-легочная реанимация: новые перспективы – 2, 220
- М. Ю. Гиляров - Ривароксабан в профилактике тромбозомболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий – 3, 453
- С.Р. Гиляревский, В.А. Орлов, И.М. Кузьмина - Проблема выбора оптимальной лекарственной терапии больных со стабильным течением ишемической болезни сердца – 3, 457

- А.Н. Мешков - Гиполипидемическая эффективность розувастатина в сравнении с другими статинами – 5, 691
- А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, А.В. Гульбис - Генетические аспекты врожденного синдрома удлиненного интервала QT – 5, 694
- Р.И. Стрюк, Я.В. Брыткова - Место β -адреноблокаторов в терапии кардиоваскулярных заболеваний у беременных женщин – 5, 699
- Е.В. Филиппов, С.С. Якушин - Вторичная медикаментозная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: наши возможности в реальной клинической практике – 6, 788
- О.Д. Остроумова, Г.Н. Шукина, В.М. Фомина - Лечение хронической сердечной недостаточности: фокус на метопролола сукцинат – 6, 798
- А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, С.С. Третьякова - Генетические предикторы идиопатического синдрома слабости синусового узла – 6, 804
- В.М. Горбунов - Современные представления о вариабельности артериального давления – 6, 810
- С.В. Моисеев - Когда и как применять дабигатран при фибрилляции предсердий – 6, 819

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

- В.В. Попов, Н.А. Буланова, Г.Г. Иванов - Современные мишени антигипертензивной терапии. Данные клинических исследований. Часть 1 – 1, 8
- А.В. Говорин, А.П. Филёв - Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 1, 95
- В.П. Лупанов - Ранолазин при ишемической болезни сердца – 1, 103
- В.В. Попов, Н.А. Буланова, Г.Г. Иванов - Современные мишени антигипертензивной терапии. Данные клинических исследований. Часть 2 – 2, 226
- Д.В. Небиеридзе, Т.В. Камышова - Агонисты имидазолиновых рецепторов: все ли мы знаем об их возможностях? – 2, 233
- А.В. Говорин, А.П. Филёв - Ацетилсалициловая кислота в профилактике атеротромбоза – 2, 237
- А.В. Говорин, А.П. Филёв - Препараты магния при заболеваниях сердечно-сосудистой системы – 3, 463
- О.М. Драпкина, Е.М. Чернова, О.Н. Корнеева - Статины и миопатия: молекулярные механизмы – 3, 469
- И.В. Жиров - Ацетилсалициловая кислота: что нового в старом препарате? – 4, 573
- Е.Н. Данковцева, С.Л. Архипов, Д.А. Затеищikov - Применение варфарина у больных с кардиоэмболическим инсультом – 4, 581
- И.А. Скрипникова, К.Е. Собченко, О.В. Косматова, Д.В. Небиеридзе - Влияние сердечно-сосудистых препаратов на костную ткань и возможность их использования для профилактики остеопороза – 4, 587
- Н.И. Гапонова, В.Р. Абдрахманов, С.Н. Терещенко - Урапидил в лечении неотложных состояний, обусловленных повышением артериального давления – 5, 703
- С.А. Болдуева, И.А. Леонова - Ацетилсалициловая кислота: все ли мы о ней знаем и правильно ли используем? – 5, 708
- К.А. Гямджян, М.Л. Максимов - Сартаны и ингибиторы ангиотензин-превращающего: поединок двух лидеров фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний – 6, 826

из JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

- S. von Haehling, J.C. Schefold, E.A. Jankowska, J. Springer, A. Vazir, P.R. Kalra, A. Sandek, G. Fauler, T. Stojakovic, M. Trauner, P. Ponikowski, H-D. Volk, W. Doehner, A. J. S. Coats, P. A. Poole-Wilson, S. D. Anker - Эффект урсodeоксихолевой кислоты у больных хронической сердечной недостаточностью. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное исследование – 1, 110
- О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева - Новые возможности терапии сердечной недостаточности: потенциал препаратов урсodeоксихолевой кислоты – 1, 118

- Lei Zhang, Yizhou Lu, Hong Jiang, Liming Zhang, Aijun Sun, Yunzeng Zou, Junbo Ge - Дополнительная терапия триметазидином у больных хронической сердечной недостаточностью. Мета-анализ – 2, 242
- S.R. Willoughby, S. Rajendran, W.P. Chan, N. Procter, S. Leslie, E.A. Liberts, T. Heresztyn, Y.Y. Chirkov, J.D. Horowitz - Рамиприл повышает чувствительность тромбоцитов к оксиду азота. Значение этого феномена для лечения больных с высоким сердечно-сосудистым риском – 4, 595
- Д.В. Небиеридзе - Комментарии к статье «Рамиприл повышает чувствительность тромбоцитов к оксиду азота. Значение этого феномена для лечения больных с высоким сердечно-сосудистым риском» – 4, 604
- 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 - Обструктивный коронарный атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: неуловимая связь! – 5, 721

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

- Рабочая группа Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза - Рекомендации по лечению дислипидемий – Приложение к № 1, 3
- В.В. Кухарчук - Комментарии к последней версии рекомендаций по лечению дислипидемий, подготовленной рабочей группой Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества атеросклероза (ЕОА) при участии Европейской ассоциации профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и реабилитации – Приложение к № 1, 61
- Рабочая группа Европейского общества кардиологов - Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST – Приложение к № 2, 3
- С.Р. Гиляревский - Комментарии к новому варианту Европейских клинических рекомендаций по тактике лечения больных с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST – Приложение к № 2, 62
- Рабочая группа Европейского общества кардиологов - Рекомендации по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных – Приложение к № 3, 4
- О.Н. Ткачева - Комментарии к Рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных – Приложение к № 3, 61
- Р.И. Стрюк - Комментарии к Рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных – Приложение к № 3, 63
- Рабочая группа Европейского общества кардиологов - Рекомендации по диагностике и лечению поражений периферических артерий – Приложение к № 4, 2
- Т.В. Балахонova - Комментарии к Рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению поражений периферических артерий – Приложение к № 4, 74

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Л.Д. Хидирова, Н. Н. Маянская - Воспалительные реакции при повреждении миокарда в эксперименте – 5, 717

ЮБИЛЕИ

- Н.В. Долгушина - Болезнь лучше предотвратить, чем лечить – 4, 606
- Карпов Ростислав Сергеевич: к 75-летию со дня рождения – 4, 611
- К юбилею профессора Николая Андреевича Грацианского – 4, 614
- Н.В. Долгушина - Современным врачам не хватает жертвенности и милосердия – 5, 727
- Н.В. Долгушина - Никогда не говорите «никогда» – 6, 831
- Аронову Давиду Мееровичу исполнилось 80 лет – 6, 834
- Н.В. Долгушина - Служу человеческому сердцу – 6, 835

ИНФОРМАЦИЯ

- Г.Я. Масленникова - Справка о работе редакции журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» за 2011 г. – 1, 119
- Информационное письмо - Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» - 1, 121; 2, 253
- Информационное письмо - Международный научно-образовательный форум молодых кардиологов – 1, 122; 2, 251
- I Международный научно-образовательный форум молодых кардиологов «Кардиология: на стыке настоящего и будущего» – 3, 475
- Ю.И. Бузиашвили - Обращение главного кардиолога г. Москвы – 1, 124; 2, 254
- Информационное письмо - Московский международный форум кардиологов – 1, 125; 2, 255
- Г.Я. Масленникова - Отчет о проведении научно-образовательного форума «Кардиология 2012» – 3, 474

- TCT Russia – XIV Московский международный курс по рентгеноваскулярной диагностике и лечению стал смотром новейших технологий и методик в области сердечно-сосудистой хирургии – 3, 478
- Информационное письмо - Московский международный форум кардиологов 26-28 марта 2013 – 4, 616; 5, 730; 6, 837
- Последипломное образование врачей в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины – 5, 732
- Информационное письмо - XX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», 15-19 апреля 2013, Москва – 6, 840
- Указатель статей, опубликованных в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2012 г. – 6, 841
- Подписка на журнал – 1, 127; 2, 257; 3, 481; 4, 621; 5, 733; 6, 845

НЕКРОЛОГ

- Памяти Владимира Ивановича Маколкина – 4, 619

СООБЩЕНИЕ ОБ ОПЕЧАТКЕ

В **РФК 2012, № 5** допущена опечатка в статье «Воспалительные реакции при повреждении миокарда в эксперименте» Л.Д. Хидирова, Н. Н. Маянская

На стр. 717 неверно указаны место и адрес работы Н.Н. Маянской

Напечатано: Казанская государственная медицинская академия. 420012, Казань, ул. Муштары, 11

Следует читать: Казанский государственный медицинский университет. 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49



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.

Платательщик (подпись) _____

Кассир

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.

Платательщик (подпись) _____

Квитанция

Кассир

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



3 Вторник

КардиАСК® ЕЖЕДНЕВНО
продлевает линию
жизни 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 Р N003825/01

* О.Д. Остроумова. Применение ацетилсалициловой кислоты для профилактики инсульта/CONSILIUM MEDICUM/ Том 11 /№2

** Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.Л., Гинзбург М.Л. и др. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2012; 9(2):179-184.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.



Липримар®
аторвастатин

моя жизнь в ваших руках

- **Снижает риск инфарктов, инсультов и обеспечивает достижение целевых значений липидного спектра у пациентов с ИБС^{1,2}**
- **Обладает оптимальным профилем безопасности во всем диапазоне доз³**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Липримар® (аторвастатин)²

Аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, синтетическое гиполипидемическое средство. **Показания к применению:** первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия (IIa тип по Фредериксону); комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (IIa и IIb типы по Фредериксону); дисбеталипопротеинемия (III тип по Фредериксону) (в качестве дополнения к диете); семейная эндогенная гипертриглицеридемия (IV тип по Фредериксону), резистентная к диете; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия при недостаточной эффективности диеты и других нефармакологических методов лечения. Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ИБС, но имеющих несколько факторов риска ее развития, – возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкие концентрации ХС ЛПВП в плазме крови, генетическая предрасположенность, в т.ч. на фоне дислипидемии; вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения суммарного показателя смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ) в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; возраст до 18 лет. С осторожностью применяют у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени. При беременности и в период лактации Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 до 80 мг 1 раз в сутки и titруется с учетом исходного содержания ХС ЛПНП, целей терапии и индивидуального эффекта от проводимой терапии. Максимальная суточная доза – 80 мг. Первичная гиперхолестеринемия

и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: стартовая доза – 10 мг 1 раз в сутки; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: стартовая доза – 80 мг 1 раз в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени дозу необходимо снижать и постоянно контролировать АСТ и АЛТ; у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекция дозы не требуется. **Побочное действие:** Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: бессонница, головная боль, астенический синдром, тошнота, боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм; крапивница, кожный зуд; миалгия; миопатия: пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или мышечной слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг; 20 мг; 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США).

Липримар® – зарегистрированная торговая марка Pfizer Inc., Нью-Йорк, США.
Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Литература:

1. Lipitor (original Atorvastatin). Summary of Product Characteristics last updates on the eMC: 03/01/2012. <http://www.medicines.org.uk/EMC/>; loaded – 23.05.2011. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар®, Одобрено Росздравнадзором 02.06.2009. Пер. издатов, П.Н. 014014/01. 3. Newman C.B., et al. Comparative Safety of Atorvastatin 80 mg Versus 10 mg Derived from Analysis of 49 Completed Trials in 14 236 Patients. Am J Cardiol 2006; 97:61–67.

Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США)
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.



ЛП-12-06