

КАРДИОЛОГИЯ

Е Ж Е М Е С Я Ч Н Ы Й Н А У Ч Н О - П Р А К Т И Ч Е С К И Й Ж У Р Н А Л

KARDIOLOGIJA

M O N T H L Y J O U R N A L

10'2016**Том 56**

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый научно-практический журнал.

Основан в 1961 году

Учредитель журнала

Региональная общественная организация популяризации научно-медицинской литературы «Кардиомаг»

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г. «Кардиология» цитируется и индексируется в Web of Science и Scopus

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

117420, Москва,
ул. Профсоюзная, д. 57, подъезд 3
Тел. (факс): (495) 332-02-47,
(моб. тел.) 8-926-203-82-02
E-mail: kruglova@bionika-media.ru,
kruglova-cardio@mail.ru,
www.cardio-journal.ru

Зав. редакцией: Круглова И.М.

Научные редакторы:

Лякишев А.А., Савина Н.М., Явелов И.С.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Бионика Медиа»

Адрес для корреспонденции:

117420, Москва,
ул. Профсоюзная, д. 57, подъезд 3
www.idbionica.ru

Председатель Совета директоров:

И.Г. Красивская

Генеральный директор: Д.А. Огурцов

Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа»

Директор по продажам:

Милоянина В.В.

Руководитель отдела рекламы:

Корнеев А.С.

Менеджеры отдела рекламы:

Кочеткова И.Л.

Тел.: (495) 786-25-57

E-mail: kochetkova@bionika-media.ru

Отдел по работе с рекламными агентствами:

E-mail: ra@bionika-media.ru

Подписка и распространение:

Тел.: (495) 332-02-63; 332-02-68

E-mail: subscription@bionika-media.ru

Отдел дизайна и верстки:

Григорьева М.Н., Полякова М.И.,

Панова И.А., Смирнов А.И.

Индекс 71440

Для индивидуальных подписчиков

Индекс 71441

Для предприятий и организаций

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Ю.Н. Беленков

Зам. гл. редактора Б.А. Сидоренко

Отв. секретарь А.А. Лякишев

М.Н. Алехин, А.В. Ардашев, Т.А. Батыралиев (Бишкек, Киргизия),

А.П. Голиков, С.П. Голицын,

Н.А. Грацианский, Д.А. Затейщиков, В.И. Капелько,

Ю.А. Карпов, Ж.Д. Кобалава, М.Н. Мамедов,

В.Ю. Мареев, Р.Г. Оганов, Н.Р. Палеев, И.В. Першуков

Г.В. Погосова, А.В. Покровский, Л.В. Розенштраух,

М.Я. Руда, Е.И. Соколов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г. Адамян (Ереван)

В.А. Азизов (Баку)

О.Ю. Атьков (Москва)

Ю.В. Белов (Москва)

А.К. Джусипов (Алма-Ата)

Д.Г. Иоселиани (Москва)

Р.С. Карпов (Томск)

Н.Н. Кипшидзе (Тбилиси)

В.Н. Коваленко (Киев)

Р.Д. Курбанов (Ташкент)

Ю.М. Лопатин (Волгоград)

М.И. Попович (Кишинев)

Н.М. Савина (Москва)

Е.И. Чазов (Москва)

С.В. Шалаев (Тюмень)

И.С. Явелов (Москва)

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,994.

Формат 60×90 1/8. Усл. печ. л. 12. Отпечатано в АО «ИПК «Чувашия».

Дата выхода 28.10.2016. Тираж 5000 экз.

Адрес: 428019, г. Чебоксары, проспект И. Яковлева, 13

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя

© ООО «Бионика Медиа»

KARDIOLOGIJA

M O N T H L Y J O U R N A L

10'2016
Tom 56

The journal «KARDIOLOGIJA» provides information and publishing support the Ministry of Health, Russian Society of Cardiology and the Moscow International Forum of Cardiology

The journal «KARDIOLOGIJA»
founded in 1961 year
Scientific peer-reviewed medical journal
The Journal is in the List
of the leading scientific journals
and publications
of the Supreme Examination Board
The journal «KARDIOLOGIJA»
is cited and indexed:
Web of Science и Scopus

Founder of the magazine
Regional Public Organization
promotion of scientific and medical
literature «Cardiomag»

Mass media registration certificate:
ПИ № ФС77-26694, date 22.12.2006

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 5 000 copies

Russian Sitation Index (SCIENCE INDEX):
Impact-factor (RCI-2013) 0,883

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Archive: www.cardio-journal.ru

Reprint is possible only with permission
of publishing house

Editorial address:
st. Profsouznayay, 57
117420 Moscow, Russia
E-mail: kruglova@bionika-media.ru
kruglova-cardio@mail.ru
Tel.(fax): (495) 332-02-47;
8-926-203-82-02

Head of editorial board:
Irina Kruglova

Scientific editors:
Anatoly Laykishev, Nadezhda Savina,
Igor Yavelov

Publisher: «Bionica Media»
www.idbionica.ru

Chairman of the Board: Irina Krasivskaya
General Director: D.A. Ogurtsov
Design and imposition: Marina Grigorieva,
Marina Polyakova, Irina Panova,
Anton Smirnov

Subscription and distribution:
E-mail: subscription@bionika-media.ru
Catalog PRESSA ROSSII:
71440 — Personal, 71441 — Corporate

Editor in Chief of journal: *Yu.N. Belenkov*
Deputy Chief Editor: *B.A. Sidorenko*
Responsible secretarial: *A.A. Liakishev*

EDITORIAL BOARD

M.N. Alekhin, A.V. Ardashev,
T.A. Batyraliev (Bishkek, Kyrgyzstan),
A.P. Golikov, S.P. Golitsyn,
N.A. Gratsiansky, D.A. Zateyschikov, V.I. Kapelko,
Yu.A. Karpov, Zh.D. Kobalava, M.N. Mamedov,
V.Yu. Mareev, R.G. Oganov, N.R. Paleev, I.V. Pershukov,
N.V. Pogosova, A.V. Pokrovsky, L.V. Rozenshtraukh,
M.Ya. Ruda, E.I. Sokolov

EDITORIAL COUNCIL

K.G. Adamyan (Armenia, Yerevan)
V.A. Aziz (Baku, Azerbaijan)
O.Yu. Atkov (Moscow, Russia)
Y.V. Belov (Russia, Moscow)
A.K. Dzhusipov (Kazakhstan, Almaty)
D.G. Iosseliani (Moscow, Russia)
R.S. Karpov (Russia, Tomsk)
N.N. Kipshidze (Tbilisi, Georgia)
V.N. Kovalenko Ukraine (Kiev)
R.D. Kurbanov (Uzbekistan, Tashkent)
Yu.M. Lopatin (Russia, Volgograd)
M.I. Popovich (Moldova, Chisinau)
N.M. Savina (Russia, Moscow)
E.I. Chazov (Moscow, Russia)
S.V. Shalaev (Russia, Moscow)
I.S. Yavelov (Moscow, Russia)

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА**ISCHEMIC HEART DISEASE**

Гринштейн И.Ю., Савченко А.А., Гринштейн Ю.И., Филоненко И.В., Косинова А.А.

Метаболизм тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца резистентных и чувствительных к клопидогрелу

5 I.Yu. Grinshtein, A.A. Savchenko, Yu.I. Grinshtein, I.V. Filonenko, A.A. Kosinova

Platelet Metabolism in Clopidogrel Resistant and Sensitive Patients With Ischemic Heart Disease

Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., Иванов С.В., Барбараш О.Л.

Факторы, ассоциированные с непосредственными результатами коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца при наличии сахарного диабета 2-го типа

13 A.N. Sumin, N.A. Bezdenezhnyh, A.V. Bezdenezhnyh, S.V. Ivanov, O.L. Barbarash

Factors Associated With Immediate Results of Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Ischemic Heart Disease in the Presence of Type 2 Diabetes

Шафранская К.С., Кузьмина О.К., Сумин Д.А., Кривошапова К.Е., Учасова Е.Г., Иванов С.В., Зыков М.В., Кашталап В.В., Барбараш О.Л.

Роль мочевого липокалина в оценке прогноза госпитальных осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию

22 K.S. Shafranskaya, O.K. Kuzmina, D.A. Sumin, K.Ye. Krivoshapova, Ye.G. Uchasova, S.V. Ivanov, M.V. Zykov, V.V. Kashtalap, O.L. Barbarash

The Role of Urinary Lipocalin in Prognostication of Hospital Complications in Patients With Ischemic Heart Disease After Coronary Artery Bypass Grafting

Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. от имени участников исследования КВАЗАР

Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии β-адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией

30 S.Yu. Martsevitch, N.P. Kutishenko, A.D. Deev on Behalf of the KVAZAR Study

Comparative Assessment of Antianginal Efficacy and Safety of Nicorandil at the Background of Therapy With β-Adrenoblockers in Ischemic Heart Disease Patients With Stable Angina

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ**ARTERIAL HYPERTENSION**

Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Сиротенко Д.В., Скибицкий А.В.

Хронотерапевтические аспекты эффективности азилсартана медоксомила в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом

35 V.V. Skibitskiy, A.V. Fendrikova, D.V. Sirotenko, A.V. Skibitskiy

Hronotherapy Aspects of Efficiency Azilsartan Medoxomil in Combination Therapy in Patients With Hypertension and Metabolic Syndrome

Коньшко Н.А., Морозова Т.Е.

Клинические и ультрасонографические особенности у женщин с гестационной гипертензией

41 N.A. Konyshko, T.E. Morosova

Clinical and Ultrasonographic Characteristics of Women With Gestational Hypertension

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ**PULMONARY HYPERTENSION**

Николаева Е.В., Курмуков И.А., Юдкина Н.Н., Глухова С.И., Волков А.В.

Гемодинамические предикторы клинического ухудшения у больных легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией

46 E.V. Nikolaeva, I.A. Kurmukov, N.N. Yudkina, S.I. Glukhova, A.V. Volkov

Hemodynamic Predictors of Clinical Deterioration in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Scleroderma

ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ**PRACTICAL CARDIOLOGY****Приложение для практических врачей****Supplement For Practising Physicians****ЛЕКЦИЯ****LECTURE**

Громова О.А., Торшин И.Ю., Назаренко А.Г., Калачева А.Г.

Дефицит магния и пиридоксина как факторы риска ишемической болезни сердца

55 O.A. Gromova, I.Yu. Torshin, A.G. Nazarenko, A.G. Kalachev

Deficiency of Magnesium and Pyridoxine as a Risk Factors for Coronary Heart Disease

КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ

Миклашевич И.М., Школьникова М.А.

Синдром Бругада как причина внезапной смерти. Особенности диагностики и клинических проявлений у детей

Остроумова О.Д., Зыкова А.А.

Нефропротекция при метаболическом синдроме: возможности агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина

Юдина Н.В., Торшин И.Ю., Громова О.А., Егорова Е.Ю., Быков А.Т.
Обеспеченность ионами калия и магния — фундаментальное условие для поддержания нормального артериального давления

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Панченко Е.П.

Кому из больных, переживших острый коронарный синдром, можно усилить двойную антитромбоцитарную терапию пероральным антикоагулянтом?

CLINICAL SEMINARS

63 *I.M. Miklashevich, M.A. Shkolnikova*

The Brugada Syndrome as a Cause of Sudden Death. Diagnostics and Clinical Manifestations in Children

72 *O.D. Ostroumova, A.A. Zykova*

Renoprotecion With Metabolic Syndrome: the Possibility of Receptor Agonist Imidazoline Moxonidine

80 *N.V. Yudina, I.Yu. Torshin, O.A. Gromova, E.Yu. Egorova, A.T. Bykov*
Availability of Potassium and Magnesium Ions is a Fundamental Condition for the Maintenance of Normal Blood Pressure

CASE REPORTS

90 *E.P. Panchenko*

To Whom Among Patients Survivors an Acute Coronary Syndrome, Can be Strengthened Two-antiplatelet Therapy With Oral Anticoagulants?

Метаболизм тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца, резистентных и чувствительных к клопидогрелу

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.5-12>

¹И.Ю. ГРИНШТЕЙН, ^{1,2}А.А. САВЧЕНКО, ¹Ю.И. ГРИНШТЕЙН, ¹И.В. ФИЛОНЕНКО, ¹А.А. КОСИНОВА

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава РФ, Красноярск; ²ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск

Контактная информация: Гринштейн Ю.И. E-mail: grinstein.yi@gmail.com

Цель исследования. Изучить особенности уровней активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после аортокоронарного шунтирования (АКШ) в зависимости от их чувствительности к клопидогрелу. **Материал и методы.** Обследовали 51 больного с хронической формой ИБС до и после АКШ и 35 здоровых мужчин (контроль). Спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов проводили на агрегометре «Биола» до АКШ (двухнедельная отмена антиагрегационных препаратов), после АКШ на фоне терапии 75 мг клопидогрела и через 6 мес после операции. В зависимости от подавления АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов на 50% от исходной через 2 нед лечения клопидогрелом или отсутствия таковой все пациенты были разделены на 2 группы: чувствительные ($n=41$) и резистентные ($n=10$) к клопидогрелу. Биоломинесцентным методом определяли активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов. **Результаты и заключение.** Установлено, что метаболизм тромбоцитов больных ИБС независимо от чувствительности к клопидогрелу характеризуется снижением активности анаэробной энергетики, глутатионзависимой антиоксидантной системы, а также реакций, осуществляющих перенос продуктов липидного катаболизма на гликолиз и НАДФН-зависимый отток субстратов с лимонного цикла на аминокислотный обмен. Метаболическими особенностями тромбоцитов, характеризующими состояние резистентности к клопидогрелу, являются низкая активность ключевой реакции пентозофосфатного цикла, отражающей состояние пластического обмена и субстратного потока по циклу трикарбонных кислот, определяющего интенсивность аэробной энергетики. Только у чувствительных к клопидогрелу больных ИБС в тромбоцитах повышается активность НАДФМДГ (ключевой реакции липидного анаболизма).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, тромбоциты, клопидогрел, резистентность, НАД- и НАДФ-зависимые дегидрогеназы.

Platelet Metabolism in Clopidogrel Resistant and Sensitive Patients With Ischemic Heart Disease

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.5-12>

¹I.Yu. GRINSHTEIN, ^{1,2}A.A. SAVCHENKO, ¹Yu.I. GRINSHTEIN, ¹I.V. FILONENKO, ¹A.A. KOSINOVA

¹Prof. V.F. Vojno-Yasenyetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; ²Scientific Research Institute of medical problems of the North Krasnoyarsk, Russia

Contact information: Grinstein Yu. I. E-mail: grinstein.yi@gmail.com

Objective: to investigate relationship between activity of platelet nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP) dependent dehydrogenases in patients with ischemic heart disease (IHD) after coronary artery bypass grafting (CABG) and their sensitivity to clopidogrel. **Material and methods.** We studied 51 male patients with chronic IHD before and after CABG. Control group comprised 35 healthy men. In IHD patients spontaneous and induced platelet aggregation was measured by aggregometry before CABG (in 2 weeks after cessation of antiplatelet drugs), after CABG during therapy with clopidogrel (75 mg/day), and in 6 months after surgery. Patients were classified as clopidogrel sensitive or resistant using cutoff of 50% inhibition of initial ADP (5 μ M) induced platelet aggregation after 2 weeks of treatment with clopidogrel. Activity of platelet NAD and NADP dependent dehydrogenases was measured by bioluminescent method. **Results.** There were 41 clopidogrel sensitive and 10 clopidogrel resistant patients. Irrespective of sensitivity to clopidogrel platelet metabolism in IHD patients was characterized by reduced activity of anaerobic energetics, glutathione-dependent antioxidant system, reactions that transport products of lipid catabolism on glycolysis, and NADPH-dependent transfer of substrates from citric acid cycle to amino acid metabolism. Metabolic features of platelets characteristic of clopidogrel resistance were low activity of the key reaction of pentose phosphate cycle reflecting state of plastic metabolism, and substrate flow in the tricarboxylic acid cycle – determinant of intensity of aerobic energy. Clopidogrel-sensitive patients had increased platelets NADP-malate dehydrogenase activity (the key reaction of lipid anabolism).

Key words: ischemic heart disease; platelets; clopidogrel; resistance, NAD and NADP-dependent dehydrogenases.

Успешность профилактики сосудистых осложнений во многом зависит от эффективности антиагрегационной терапии, в том числе у больных после коронарного шунтирования. В последние 10–15 лет появилось большое количество работ, свидетельствующих о наличии у ряда

больных недостаточного ответа агрегации тромбоцитов на ацетилсалициловую кислоту [1–5]. Тиенопиридины также не всегда успешно предотвращают сердечно-сосудистые осложнения (ССО). При наличии слабо функционального аллеля CYP2C19 у пациентов с острым инфарктом миокарда, получавших клопидогрел, отмечена более высокая частота развития ССО, в 3,58 раза превышающая таковую у других пациентов. Особенно это было заметно среди пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ)

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 10: 5–12

[6]. G. Parodi и соавт. показали, что тикагрелор и прасугрелл недостаточно ингибируют агрегацию тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Через 2 ч после ЧКВ у 44% пациентов, получивших прасугрелл, и у 60%, получивших тикагрелор, отмечена высокая остаточная реактивность тромбоцитов [7]. Становится очевидным, что у некоторых больных, в силу целого ряда в основном неизвестных причин, тромбоциты недостаточно отвечают на антиагрегационные препараты, независимо от их механизма действия. Результаты приведенных исследований побуждают к более детальному изучению влияния метаболических изменений на рецепторную (агрегационную) активность тромбоцитов при ишемической болезни сердца (ИБС).

Тромбоцитам в системе гемостаза отводится ключевая роль. При этом функциональная активность тромбоцитов во многом определяется состоянием их метаболической системы. Именно от активности внутриклеточного метаболизма зависит синтез поверхностных рецепторов, биологически активных веществ, которые выделяются тромбоцитами, состояние мембран тромбоцитов, что напрямую определяет реактивность системы гемостаза в целом, в том числе патологических процессов [8–11]. Известно, что у больных стабильной стенокардией отмечаются значительные изменения метаболического статуса тромбоцитов [12].

Цель: изучить особенности уровней активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах у больных ИБС после аортокоронарного шунтирования (АКШ) в зависимости от их чувствительности к клопидогрелу.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находился 51 больной мужского пола в возрасте от 45 до 72 лет с хронической формой ИБС. В качестве контроля обследованы 35 здоровых мужчин сопоставимого возраста. У всех больных было выполнено АКШ. Изучение спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов под действием 5 мкМ АДФ проводили на агрегометре «Биола» до операции (двухнедельная отмена антиагрегационных препаратов), после АКШ на фоне терапии 75 мг клопидогрела и через 6 мес после операции. В зависимости от подавления зависимости от АДФ агрегации тромбоцитов на 50% от исходной или отсутствия таковой все пациенты были разделены на 2 группы: чувствительные ($n=41$) и резистентные ($n=10$) к клопидогрелу.

Уровни активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах крови определяли с помощью биолюминесцентного метода [13]. Биолюминесцентный анализ проводили с использованием биферментного препарата, выделенного из *Photobacterium leognathi* (получен в Институте биофизики СО РАН, Красноярск), и биохемилюминесцентного анализатора БХЛ-3606М (специальное конструкторско-технологическое бюро «Наука», Красноярск). Данным методом определяли активность следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), малик-фермента (НАДФ-МДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ), НАД- и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАД-ГДГ и НАДФ-ГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАД-ИЦДГ и НАДФ-ИЦДГ) и глю-

тионредуктазы (ГР). Активность оксидоредуктаз выражали в ферментативных единицах (ед) на 1 мг белка (1 ед=1 мкмоль/мин [14]). Содержание белка определяли по методу Брэдфорда.

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей. Проверку гипотезы о статистической достоверности величин исследуемых показателей проводили с помощью критерия Манна—Уитни. Для исследования силы взаимосвязей показателей вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение

При исследовании уровней активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов обнаружено, что у чувствительных к клопидогрелу больных ИБС повышается активность НАДФ-МДГ (рис. 1, А) и снижаются уровни ГР (рис. 1, Б) и НАДФН-ГДГ (рис. 1, В). При этом активность НАДФ-МДГ в тромбоцитах остается повышенной через 2 нед и 6 мес после АКШ. Активность ГР и НАДФН-ГДГ также остается пониженной в этот же период после операции. Через 2 нед после АКШ у больных ИБС снижается активность НАДФ-ИЦДГ и остается пониженной через 6 мес после операции (рис. 1, Г).

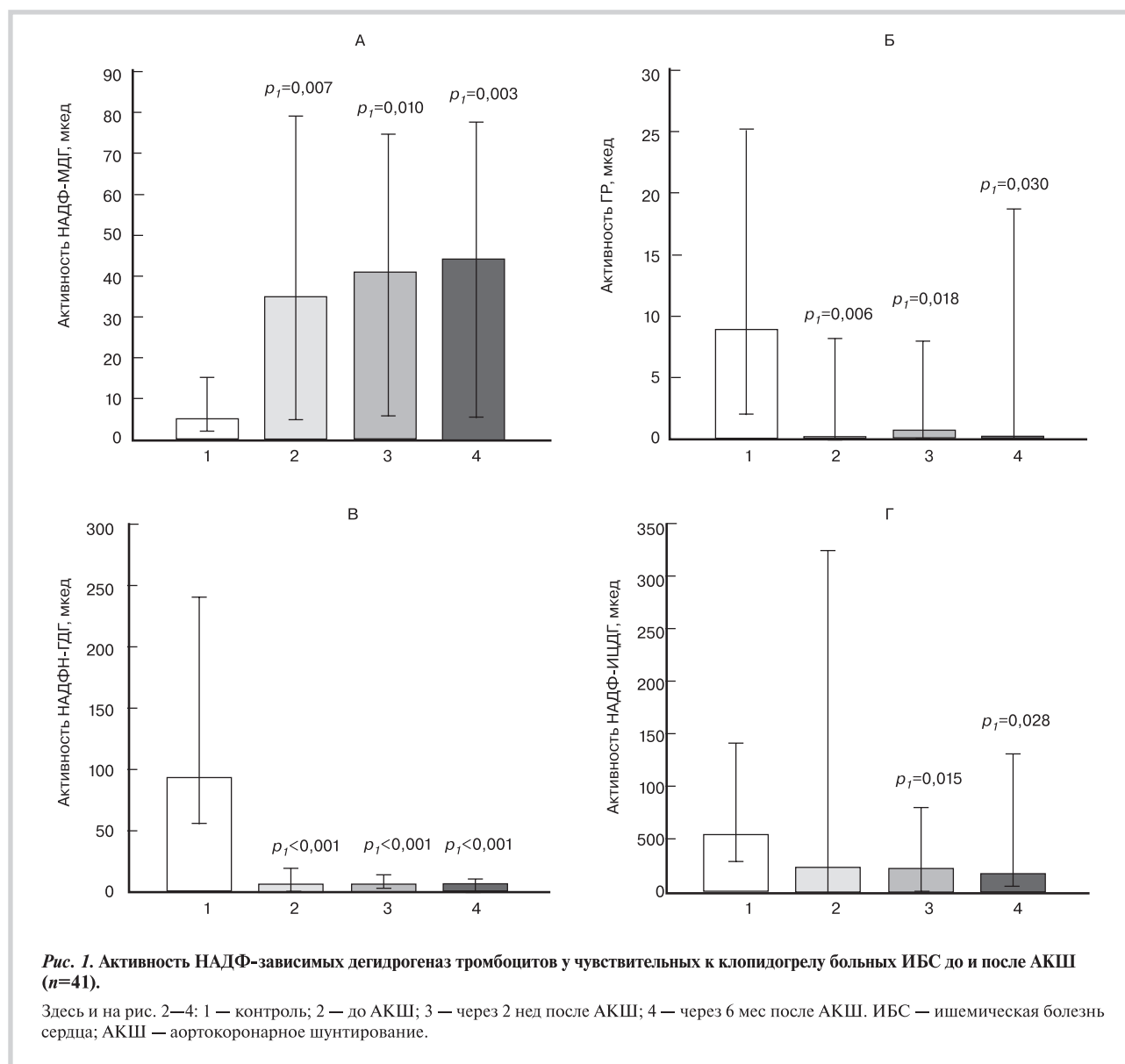
У чувствительных к клопидогрелу больных ИБС до операции в тромбоцитах снижена активность ГЗФДГ (рис. 2, А), ЛДГ (рис. 2, Б), НАДН-ЛДГ (рис. 2, В) и НАДН-МДГ (рис. 2, Г). Уровни активности данных ферментов остаются пониженными как через 2 нед, так и через 6 мес после АКШ. В то же время пониженная до операции активность НАД-ГДГ через 2 нед после АКШ повышается до контрольной, но через 6 мес снова снижается до исходной (рис. 2, Д).

При исследовании активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах у резистентных к клопидогрелу больных ИБС установлено, что активность Г6ФДГ (рис. 3, А), НАДФ-ИЦДГ (рис. 3, Б), ГР (рис. 3, В) и НАДФН-ГДГ (рис. 3, Г) снижены относительно контрольных значений в период до проведения АКШ. При этом активность Г6ФДГ повышается до контрольного диапазона через 2 нед после операции и остается повышенной через 6 мес. Активность ГР в тромбоцитах больных ИБС повышается через 6 мес после АКШ. В то же время уровни активности НАДФ-ИЦДГ и НАДФН-ГДГ остаются пониженными на всем диапазоне наблюдения. Активность НАДФ-ГДГ в тромбоцитах больных ИБС, исходно соответствующая контрольной, через 2 нед после АКШ снижается, а через 6 мес после операции повышается (рис. 3, Д). Активность НАДФ-МДГ в тромбоцитах у резистентных к клопидогрелу больных ИБС до операции и через 2 нед после АКШ соответствует контрольному уровню, через 6 мес значительно повышается (рис. 3, Е).

У резистентных к клопидогрелу больных ИБС до операции и на всем протяжении наблюдения после АКШ снижена активность ГЗФДГ (рис. 4, А), ЛДГ (рис. 4, Б), МДГ (рис. 4, В), НАД-ГДГ (рис. 4, Г), НАДН-ЛДГ (рис. 4, Д) и НАДН-МДГ (рис. 4, Е). Активность НАДН-ГДГ-3 8,01 (2,28; 24,51) мкед у больных данной категории до операции ниже ($p=0,025$), чем у лиц контрольной группы, — 84,71 (27,22; 150,55) мкед. Через 2 нед после АКШ активность НАДН-ГДГ также остается пониженной — 5,51 (2,02; 8,48) мкед, но повышается до контрольного диапазона через 6 мес — 61,23 (15,48; 132,22) мкед.

При сравнении уровней активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов у чувствительных и резистентных к клопидогрелу больных ИБС обнаружено, что активность Г6ФДГ и НАДФ-ИЦДГ у чувствительных к клопидогрелу пациентов до операции выше, чем у резистентных ($p=0,049$ и $p=0,029$ соответственно). Через 2 нед и 6 мес после операции активность НАДФ-ИЦДГ в тромбоцитах у чувствительных к клопидогрелу больных остается выше, чем у резистентных ($p=0,028$ и $p=0,037$ соответственно). Через 6 мес после АКШ активность НАДФ-МДГ в тромбоцитах у чувствительных к клопидогрелу больных ИБС выше, чем у резистентных ($p=0,046$). В то же время активность НАДФ-ГДГ в этот же период у чувствительных к клопидогрелу больных значительно ниже, чем у резистентных ($p=0,030$). Активность МДГ в тромбоцитах у чувствительных к клопидогрелу больных ИБС значительно выше, чем у резистентных к клопидогрелу пациентов до операции ($p=0,042$), а также через 2 нед ($p=0,037$) и 6 мес после АКШ ($p=0,007$).

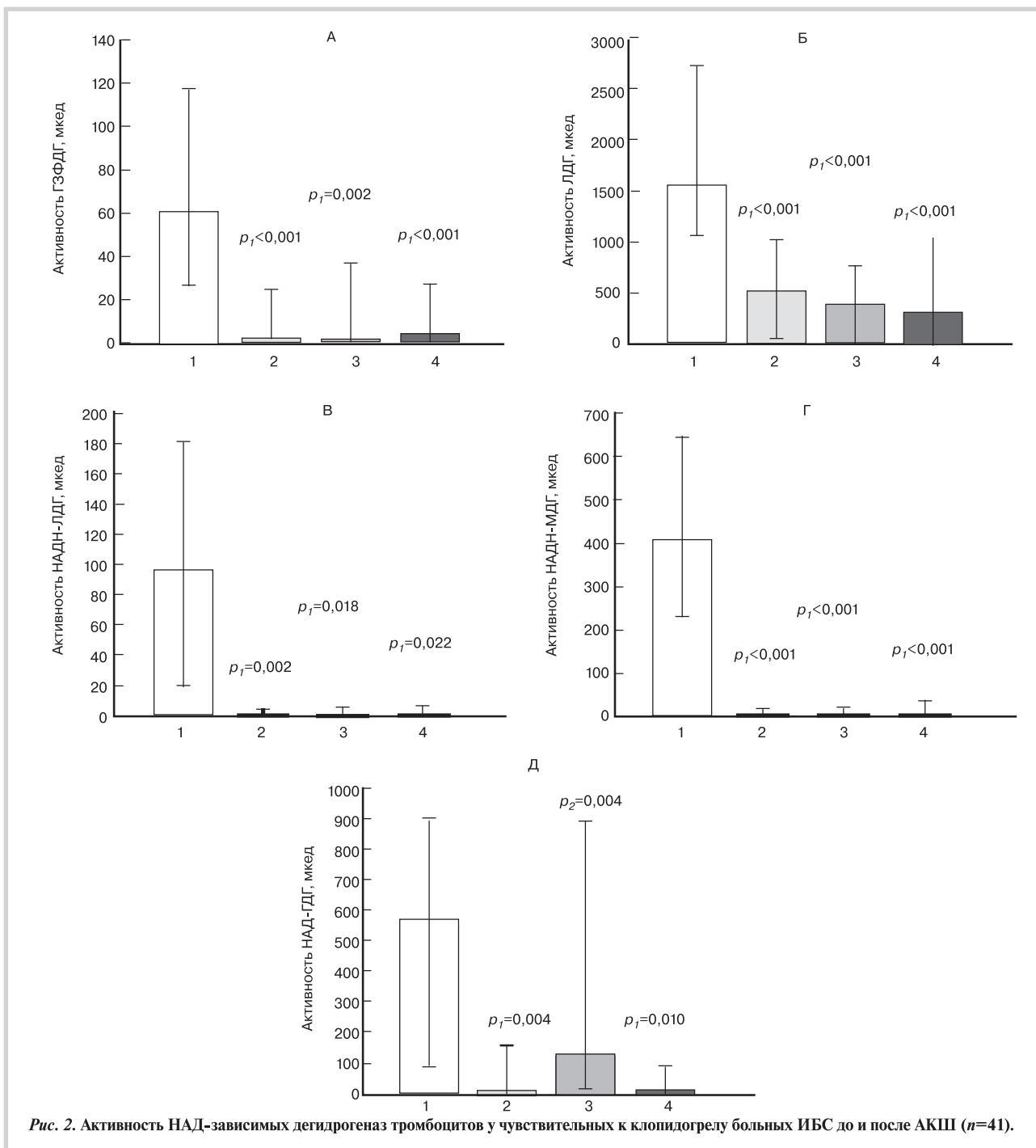
Исследуемые оксидоредуктазы занимают ключевые позиции основных метаболических путей. Анализ оксидоредуктаз позволяет не только оценить активность отдельных ферментов, но и определить интенсивность метаболических путей или циклов, а также реактивность метаболических процессов в целом [14]. Так, Г6ФДГ является ключевым ферментом пентозофосфатного цикла, от активности которого зависит ряд пластических процессов [15, 16]. Снижение активности данного фермента в тромбоцитах больных ИБС, резистентных к клопидогрелу, до операции определяет недостаточность синтетических процессов в клетках. Однако уже через 2 нед после операции активность фермента восстанавливается до контрольных значений. Необходимо отметить, что пентозофосфатный цикл также является основным конкурентом гликолиза за субстрат [14, 15]. При этом у больных ИБС независимо от чувствительности к клопидогрелу выявляется низкая активность анаэробной реакции ЛДГ, характеризующей интенсивность субстратного потока на уровне терминальных реакций гликолиза. Необходимо отме-



тить, что активность аэробной реакции ЛДГ также снижена в тромбоцитах больных ИБС независимо от чувствительности к клопидогрелу. Ферментом, осуществляющим перенос продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза, является ГЗФДГ [17, 18], уровень активности которого понижен в тромбоцитах больных ИБС независимо от их чувствительности к клопидогрелу. Ферментом, характеризующим состояние липидного анаболизма, является НАДФ-МДГ [19, 20]. Установлено, что если у больных с чувствительностью к клопидогрелу активность НАДФ-МДГ выше контрольного уровня на всем протяжении исследования, то у резистентных к клопидогрелу пациентов

активность фермента до АКШ и через 2 нед после него ниже контрольного диапазона, но через 6 мес повышается, тем не менее оставаясь ниже, чем в тромбоцитах у чувствительных к клопидогрелу больных ИБС.

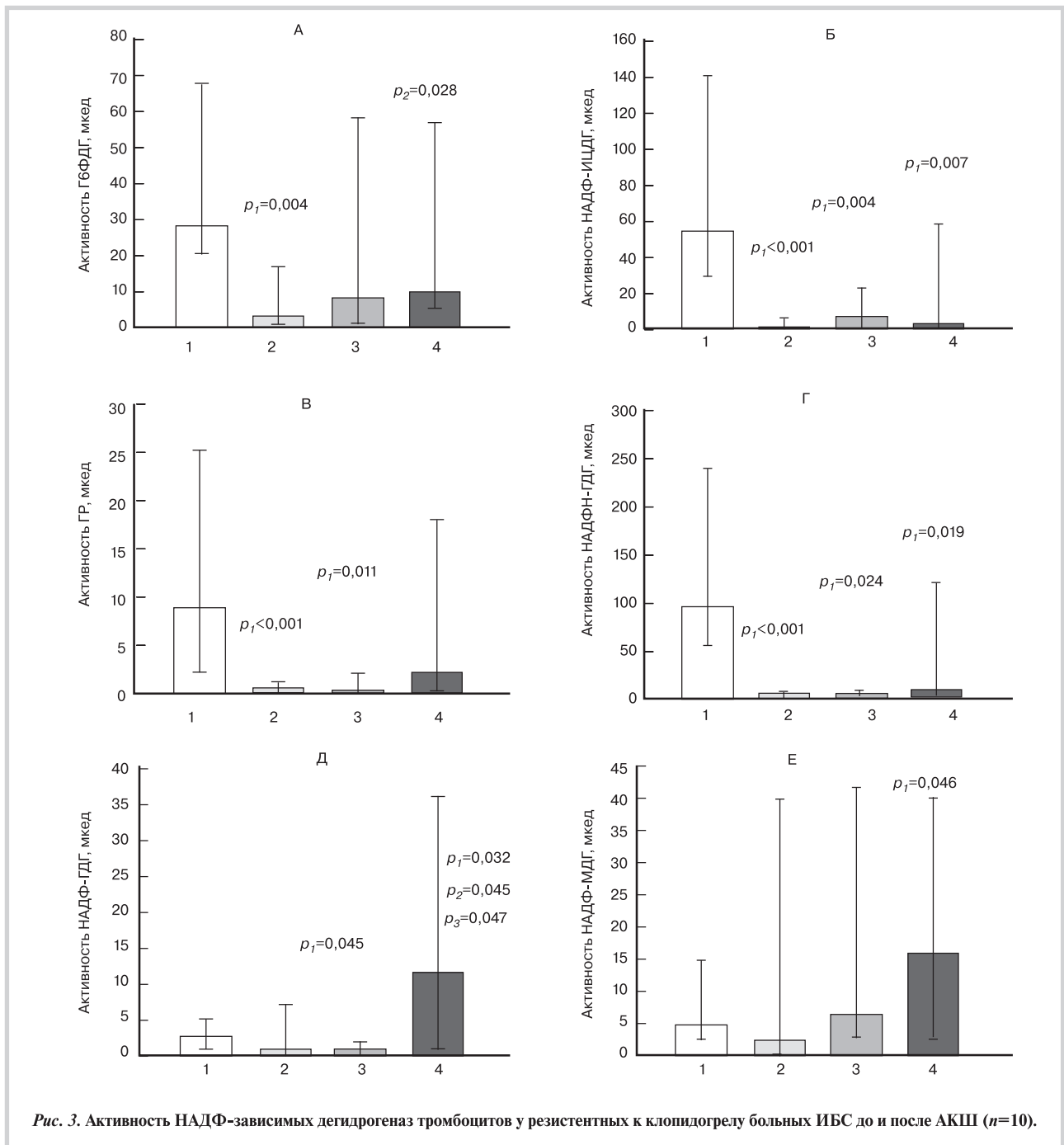
Известно, что НАДФН, синтезируемый в реакциях пентозофосфатного цикла и липидного анаболизма, также используется в глутатионзависимой антиоксидантной системе для восстановления окисленного глутатиона [14, 21]. Однако у больных ИБС независимо от чувствительности к клопидогрелу активность ГР в тромбоцитах на всем протяжении исследования остается ниже контрольных значений. С помощью корреляционного анализа у лиц контрольной группы обнаружена



положительная взаимосвязь активности ГР с уровнем НАДФ-МДГ ($r=0,41$; $p=0,048$), которая в слабой степени отражает большее влияние малик-фермента на восстановление окисленного глутатиона. У чувствительных к клопидогрелу больных ИБС до операции и через 6 мес после нее взаимосвязей между уровнями активности Г6ФДГ, НАДФ-МДГ и ГР в тромбоцитах не обнаружено, тогда как через 2 нед после АКШ выявляется отрицательная взаимосвязь между НАДФ-МДГ и ГР ($r=-0,54$; $p=0,006$). По-видимому, у больных данной категории нарушения метаболизма тромбоцитов проявляются в противоположном изменении процессов липидного анаболизма и активности глутатионзависимой антиоксидантной системы. У резистентных к клопидогрелу пациентов

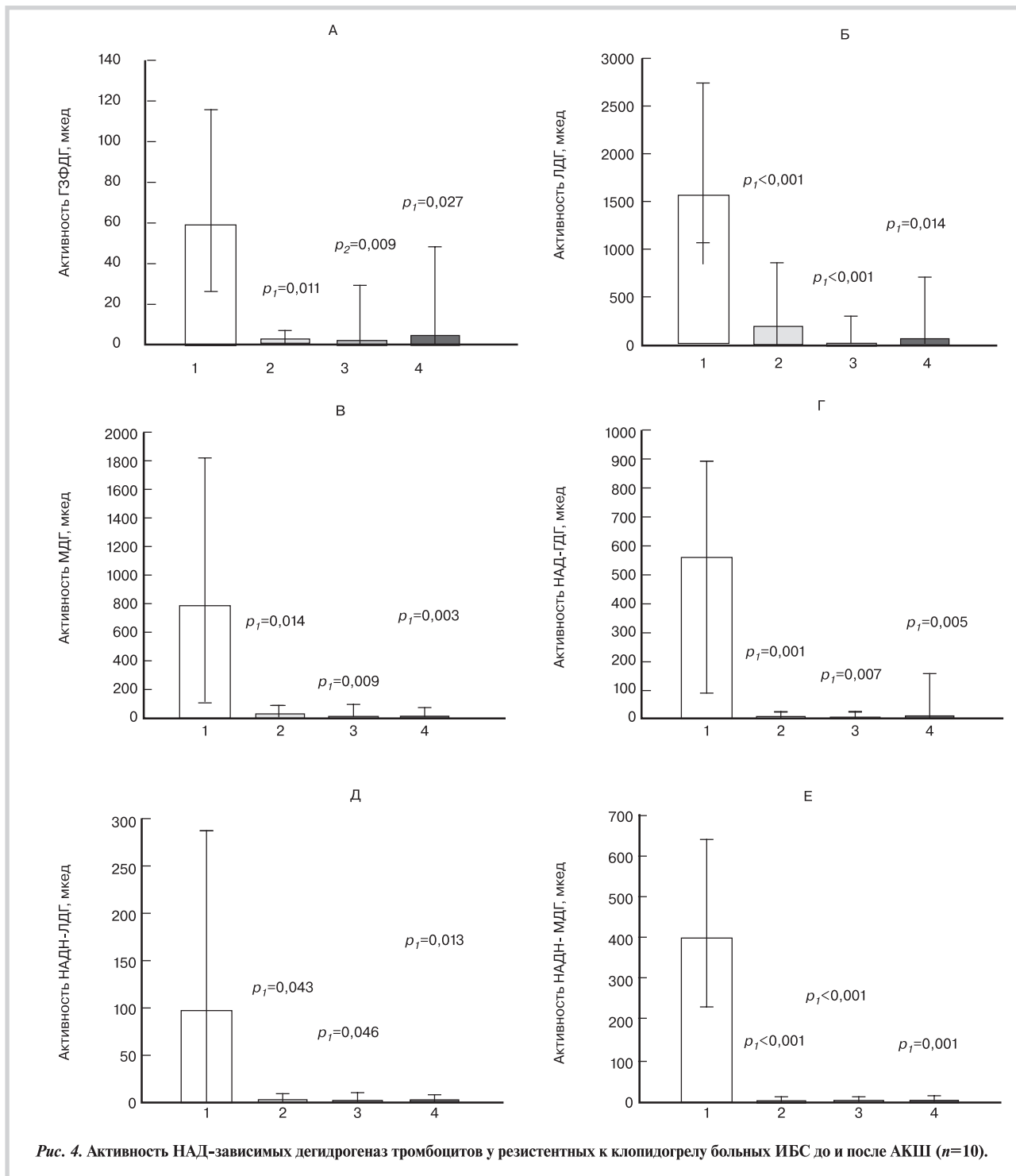
только до операции обнаружена положительная взаимосвязь между уровнями активности Г6ФДГ и НАДФ-МДГ ($r=0,87$; $p=0,003$), характеризующая высокую степень зависимости между реакциями пентозофосфатного цикла и липидного анаболизма. Взаимосвязей между данными ферментами у резистентных к клопидогрелу больных ИБС не обнаружено.

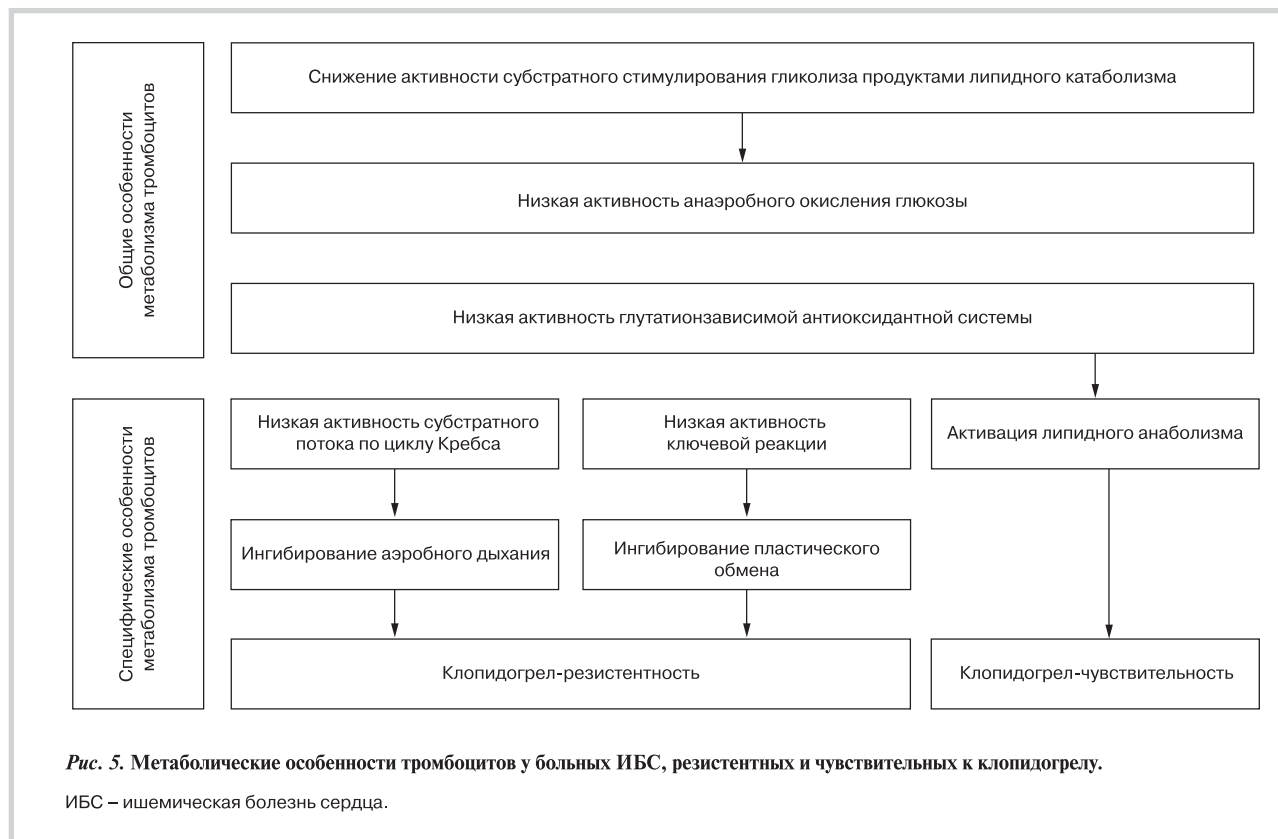
В тромбоцитах сохранились и функционируют митохондрии [22, 23], поэтому биоэнергетика данного типа клеток определяется не только анаэробным окислением глюкозы, но и аэробными процессами. Интенсивность аэробного дыхания во многом определяется активностью цикла трикарбоновых кислот [14]. При этом если у чувствительных к клопидогрелу пациентов активность МДГ и НАДФ-ИЦДГ



(ферменты лимонного цикла) соответствует контрольным значениям, то активность МДГ в тромбоцитах резистентных к клопидогрелу пациентов значительно ниже контрольного диапазона и уровней, выявляемых у чувствительных к клопидогрелу больных. В то же время активность НАДН-МДГ в тромбоцитах больных ИБС снижена независимо от чувствительности к клопидогрелу. Кроме того, если активность НАДФ-ИЦДГ (вспомогательная реакция лимонного цикла) в тромбоцитах резистентных к клопидогрелу больных снижена на всем периоде исследования (относительно

контрольного диапазона и уровня, выявляемого у чувствительных к клопидогрелу пациентов), то у чувствительных к клопидогрелу больных активность фермента снижается относительно контрольных значений через 2 нед и 6 мес после АКШ. Подобное состояние ферментов, определяющих интенсивность субстратного потока по циклу Кребса, отражает нормальный уровень аэробных процессов в тромбоцитах чувствительных к клопидогрелу больных ИБС и значительное снижение таковых до и после АКШ у резистентных пациентов.





Цикл трикарбоновых кислот, являясь амфиболическим, тесно взаимосвязан с реакциями аминокислотного обмена [14]. Связующими ферментами являются глутаматдегидрогеназы, которые также участвуют в реакциях азотного обмена. У чувствительных к клопидогрелу больных ИБС активность НАДФ- и НАДН-зависимых глутаматдегидрогеназ соответствует контрольному диапазону, тогда как активность НАДФН-ГДГ снижена, что соответствует пониженному уровню НАДФН-зависимого оттока субстратов с цикла трикарбоновых кислот на реакции аминокислотного обмена. В то же время при резистентности к клопидогрелу наблюдается снижение активности и НАД(Н)- и НАДФ(Н)-зависимых глутаматдегидрогеназ, что определяет снижение интенсивности субстратного обмена между лимонным циклом и реакциями аминокислотного обмена.

Таким образом, метаболизм тромбоцитов больных ИБС независимо от чувствительности к клопидогрелу характеризуется снижением активности анаэробной энергетики, глутатионзависимой антиоксидантной системы, а также реакций, осуществляющих перенос продуктов липидного катаболизма на

гликолиз и НАДФН-зависимый отток субстратов с лимонного цикла на аминокислотный обмен (рис. 5). Метаболическими механизмами тромбоцитов, характеризующими состояние резистентности к клопидогрелу, являются низкая активность ключевой реакции пентозофосфатного цикла, отражающей состояние пластического обмена и субстратного потока по циклу трикарбоновых кислот, определяющего интенсивность аэробной энергетики. Только у чувствительных к клопидогрелу больных ИБС в тромбоцитах повышается активность НАДФ-МДГ (ключевой реакции липидного анаболизма). Не исключено, что отличия в метаболизме тромбоцитов у больных ИБС являются генетически детерминированными и могут быть одной из причин измененной реактивности тромбоцитов. Именно у больных этой категории с измененным метаболическим статусом не удастся преодолеть на фоне терапии клопидогрелом высокую реактивность тромбоцитов. Установление метаболических особенностей тромбоцитов у больных с высокой остаточной реактивностью на клопидогреле позволяет продолжить поиск оптимальных лекарственных воздействий как на рецепторный аппарат клетки, так и на метаболизм тромбоцитов.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава РФ, Красноярск

Гринштейн И.Ю. – к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины.

Кафедра терапии ИПО

Гринштейн Ю.И. – д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Филоненко И.В. – к.м.н., ассистент кафедры.

Косинова А.А. – к.м.н., ассистент кафедры.

ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск

Савченко А.А. – д.м.н., проф., зав. лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии.

E-mail: grinstein.yi@gmail.com

Information about the author:

Prof. V.F. Vojno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Yury I. Grinstein – MD, professor.

E-mail: grinstein.yi@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I. et al. Aspirin-Resistant Thromboxane Biosynthesis and the Risk of Myocardial Infarction, Stroke, or Cardiovascular Death in Patients at High Risk for Cardiovascular Events. *Circulation* 2002; 105:1650–1655.
- Borna C., Lazarowski E., van Heusden C. et al. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels. *Thromb J* 2005; 3:10.
- Hankey G., Eikelboom J. Aspirin resistance. *Lancet* 2006;367:9510:606–617. (30)
- Grinshtein Yu.I., Savchenko A.A., Grinshtein I.Yu., Savchenko E.A. Features of hemostasis, platelet metabolic activity and the frequency of aspirin resistance in patients with chronic heart failure after coronary artery bypass grafting. *Cardiology* 2008;48(6):51–56. Russian. (Гринштейн Ю.И., Савченко А.А., Гринштейн И.Ю., Савченко Е.А. Особенности гемостаза, метаболической активности тромбоцитов и частота резистентности к аспирину у больных с хронической сердечной недостаточностью после аортокоронарного шунтирования. *Кардиология* 2008;48(6):51–56).
- Grinshtein Yu.I., Kosinova A.A., Grinshtein I.Yu. The possible causes and mechanisms of development of secondary acetylsalicylic acid resistance. *Rossijskie medicinskie vesti* 2013;2:4–13. Russian (Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю. Возможные причины и механизмы развития вторичной резистентности к ацетилсалициловой кислоте. *Российские медицинские вести* 2013;2:4–13).
- Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M. et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; Jan 22;360(4): 363–375.
- Parodi G., Valenti R., Bellandi B. et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(15):1601.
- Cattaneo M. Resistance to antiplatelet drugs: molecular mechanisms and laboratory detection. *J Thromb Haemost* 2007;5;Suppl 1:230–237.
- Massa T.M., McClung W.G., Yang M.L. et al. Fibrinogen adsorption and platelet lysis characterization of fluorinated surface-modified polyetherurethanes. *J Biomed Mater Res A* 2007;81:1:178–185.
- Olufadi R., Byrne C.D. Effects of VLDL and remnant particles on platelets. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;35;3–4:281–291.
- Payne C.D., Li Y.G., Small D.S. Increased active metabolite formation explains the greater platelet inhibition with prasugrel compared to high-dose clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50(5):555–562.
- Grinshtein I.Yu., Savchenko A.A., Savchenko E.A., Kosinova A.A., Grinshtein Yu.I. Metabolic platelet status in patients with stable angina. *Russ J Cardiol* 2013; 6:23–27. Russian (Гринштейн И.Ю., Савченко А.А., Савченко Е.А., Косинова А.А., Гринштейн Ю.И. Метаболический статус тромбоцитов у больных стабильной стенокардией. *Российский кардиологический журнал* 2013; 6:23–27).
- Savchenko E.A., Savchenko A.A., Gerasimchuk A.N., Grishhenko D.A. Evaluation of the metabolic status of platelets in normal and ischemic heart disease. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika* 2006;5:33–6. Russian (Савченко Е.А., Савченко А.А., Герасимчук А.Н., Грищенко Д.А. Оценка метаболического статуса тромбоцитов в норме и при ишемической болезни сердца. *Клиническая лабораторная диагностика* 2006;5:33–6).
- Severin E.S., Alejnikova T.L., Osipov E.V., Silaeva S.A. Biological chemistry. Moscow: Medical News Agency; 2008;364 p. Russian (Северин Е.С., Алейникова Т.Л., Осипов Е.В., Силаева С.А. Биологическая химия. М.: Медицинское информационное агентство; 2008;364 с).
- Ho H.Y., Cheng M.L., Chiu D.T. Glucose-6-phosphate dehydrogenase--from oxidative stress to cellular functions and degenerative diseases. *Redox Rep* 2007; 12(3):109–118.
- Stanton R.C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase, NADPH, and cell survival. *Life* 2012;64(5):362–369.
- De la Roche M., Tessier S.N., Storey K.B. Structural and functional properties of glycerol-3-phosphate dehydrogenase from a mammalian hibernator. *Protein J* 2012;31(2):109–119.
- Guo Z.P., Zhang L., Ding Z.Y. et al. Improving ethanol productivity by modification of glycolytic redox factor generation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase mutants of an industrial ethanol yeast. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2011;38(8):935–943.
- Allmann S., Morand P., Ebikeme C. et al. Cytosolic NADPH homeostasis in glucose-starved procytic *Trypanosoma brucei* relies on malic enzyme and the pentose phosphate pathway fed by gluconeogenic flux. *J Biol Chem* 2013;288: 25:18494–18505.
- Heart E., Cline G.W., Collis L.P. et al. Role for malic enzyme, pyruvate carboxylation, and mitochondrial malate import in glucose-stimulated insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296(6):1354–1362.
- Tandogan B., Sengezer C., Ulusu N.N. In vitro effects of imatinib on glucose-6-phosphate dehydrogenase and glutathione reductase. *Folia Biol (Praha)* 2011;57 (2):57–64.
- Hayashi T., Tanaka S., Hori Y. et al. Role of mitochondria in the maintenance of platelet function during in vitro storage. *Transfus Med* 2011;21(3):166–174.
- Misztal T., Przesław K., Rusak T. et al. Peroxynitrite – altered platelet mitochondria – a new link between inflammation and hemostasis. *Thromb Res* 2013;131(1):17.

Поступила 20.10.14 (Received 20.10.14)

Факторы, ассоциированные с непосредственными результатами коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца при наличии сахарного диабета 2-го типа

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.13-21>

А.Н. СУМИН, Н.А. БЕЗДЕНЕЖНЫХ, А.В. БЕЗДЕНЕЖНЫХ, С.В. ИВАНОВ, О.Л. БАРБАРАШ

ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово

Контактная информация: Сумин А.Н. E-mail: an_sumin@mail.ru

Оценены факторы, связанные с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) после коронарного шунтирования (КШ), в зависимости от наличия сахарного диабета (СД) 2-го типа. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 667 пациентов, подвергшихся КШ в период с 2006 по 2009 г. в хирургической клинике ФГБУ «НИИ КПССЗ СО РАМН (317 пациентов с СД-2, 350 пациентов без СД и других нарушений углеводного обмена, сопоставимые по полу, возрасту, условиям проведения КШ). Связь возможных факторов с частотой развития ССО оценивали в модели логистической регрессии. Предикторы ССО в выделенных группах были различными в зависимости от наличия СД. Независимыми предикторами ССО у больных СД были наличие аневризмы левого желудочка (ЛЖ), митральной регургитации, снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ и увеличение уровня гликированного гемоглобина. У пациентов без СД таковыми являются увеличение возраста пациентов, КШ в условиях искусственного кровообращения, сочетанные операции, наличие митральной регургитации, снижение ФВ ЛЖ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, коронарное шунтирование, сердечно-сосудистые осложнения, гликированный гемоглобин.

Factors Associated With Immediate Results of Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Ischemic Heart Disease in the Presence of Type 2 Diabetes

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.13-21>

A.N. SUMIN, N.A. BEZDENEZHNYH, A.V. BEZDENEZHNYH, S.V. IVANOV, O.L. BARBARASH

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Contact information: Sumin A.N. E-mail: an_sumin@mail.ru

Objective: to elucidate factors associated with cardiovascular events (CVE) after coronary artery bypass grafting (CABG) depending on the presence of type 2 diabetes mellitus (DM2). **Material and methods.** Medical records of 667 patients who underwent CABG during the period from 2006 to 2009 (317 patients with and 350 patients without DM2 and other disorders of glucose metabolism with comparable by sex, age and CABG characteristics) were analyzed retrospectively. The relationship of registered possible predictors with incidence of CVE was evaluated in a logistic regression model. Predictors of CVE after CABG were different depending on the presence of DM2. The presence of left ventricular aneurysm, mitral regurgitation, reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) and elevated level of glycated hemoglobin were independent predictors of CVE in diabetic patients. The increase in the age of patients, on-pump CABG, combined operations, presence of mitral regurgitation, decrease in LVEF were predictors of CVE in non-diabetic patients. **Conclusion.** Predictors of CVE after CABG were different depending on the presence of DM2. Data obtained emphasize the importance of control of glycaemia in patients with DM2 for improvement of immediate results of CABG.

Key words: diabetes type 2; coronary artery bypass surgery; cardiovascular complications; glycated hemoglobin.

В последние годы отмечается повсеместное увеличение распространенности сахарного диабета (СД), часто встречается его сочетание с ишемической болезнью сердца (ИБС), что приводит к увеличению доли больных СД при операции коронарного шунтирования (КШ) до 30–35% [1, 2] и более. Наличие СД влияет на выбор тактики реваскуляризации миокарда при многососудистом поражении коронарных артерий (КА). В исследовании FREEDOM показано преимущество КШ по сравнению с использованием стентов с лекарственным покрытием [3]. Об этом же свидетельствуют и результаты нескольких мета-анализов, опубликованных недавно [4–7]. Данные литературы о влиянии СД на результаты КШ остаются противоречивыми. С одной стороны, появляется все больше свидетельств отсутствия негативного влияния СД на непосредственные результаты КШ [8–10]. С другой стороны, показано

негативное влияние СД как на стоимость пребывания больных в стационаре при КШ, так и на его отдаленные результаты [2, 11]. Соответственно, остается актуальной задача поиска точек приложения для воздействий по улучшению результатов КШ у больных СД [5, 12–17]. Это и послужило основанием для проведения настоящего исследования, целью которого было изучение факторов, связанных с развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО) после КШ у больных СД и в его отсутствие.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ базы данных 2411 пациентов с ИБС, подвергшихся КШ в период с января 2006 г. по ноябрь 2009 г. Среди них выделены 317 пациентов с СД 2-го типа (СД-2), затем отобраны 350 пациентов без документально подтвержденных нарушений углеводного обмена, сравнимые по полу, возрасту, сопутствующей патологии, получаемой терапии с больными СД. Проведен дополнительный анализ

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 10: 13–21

их историй болезни с формированием новой базы данных из 667 человек: 1-я группа — пациенты с СД-2 ($n=317$, медиана возраста 59 лет), 2-я группа — пациенты без СД и других нарушений углеводного обмена ($n=350$, медиана возраста 58 лет). Критерии исключения из исследования: наличие нарушений углеводного обмена, кроме СД-2 (нарушение уровня глюкозы в крови натощак, нарушение толерантности к углеводам, СД 1-го типа и др.). Диагноз СД-2 устанавливали в соответствии с критериями современной классификации СД. Предоперационная подготовка пациентов с СД включала достижение компенсации углеводного обмена под контролем эндокринолога, отмену пероральных антигипергликемических препаратов (АГП) и инсулина средней продолжительности действия перед операцией, назначение инсулина короткого действия (подкожно). Периоперационно у всех пациентов проводили контроль уровня глюкозы в крови в реанимационном отделении, при необходимости купирование гипергликемии с помощью инсулина короткого действия (внутривенно и подкожно) с последующим контролем эффективности терапии.

Проанализированы данные анамнеза, эхокардиографии (ЭхоКГ), коронарографии (КГ), ультразвукового и ангиографического исследования аорты, брахиоцефального и периферического артериальных бассейнов. Подтверждение наличия и оценку распространенности атеросклеротического поражения проводили с помощью цветового дуплексного сканирования (ЦДС) экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей (АНК). По показаниям выполняли ангиографию БЦА с целью уточнения локализации и анатомических особенностей окклюзионно-стенотических изменений после ЦДС. Пациенты с поражением аорты и ее крупных ветвей, атеросклерозом АНК подвергались аортографии и/или селективной периферической ангиографии. Одновременно с исследованием некоронарных артериальных бассейнов или в предшествующий период времени (но не ранее, чем за 6 мес) пациентам проводили коронарографию. Гемодинамически значимыми считали стенозы магистральных КА 70% и более, для ствола левой КА (ЛКА) — 50% и более. Мультифокальным атеросклерозом (МФА) считали одновременное наличие стенозов, суживающих просвет артерий не менее 30%, в двух и более артериальных бассейнах. Лабораторные показатели оценивали перед операцией, дополнительно оценивали показатели гликемического профиля в течение 1-х суток после операции. В качестве осложнений КШ учитывали интра- и послеоперационный инфаркт миокарда (ИМ), который устанавливали при наличии «нового» зубца Q на электрокардиограмме, изменений сегмента ST—T, сопровождающихся снижением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и/или повышением уровня тропонина I; сердечную недостаточность (СН), требующую длительной инотропной поддержки; пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП); острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК); острую почечную недостаточность, полиорганную недостаточность; пневмонии; длительное пребывание на искусственной вентиляции легких — ИВЛ (>24 ч); экстракорпоральную коррекцию гомеостаза; внутриаортальную баллонную контрпульсацию (ВАБК); различные осложнения в области стеральной раны: длительную экссудацию, гнойные осложнения, диастаз грудины, медиастинит, кровотечение, ремедиастинотомии по поводу кровотечения. Анализировали летальность (все случаи смерти после КШ за время пребывания в стационаре).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартного пакета программ Statistica 6.0. Проверку распределения количественных данных выполняли с помощью критерия Шапиро—Уилка. Ввиду того что распределение всех количественных признаков отличалось от нормального, их описывали с использованием медианы с указанием верхнего и нижнего квартилей (25-го и 75-го процентилей). Для сравнения групп применяли критерии Манна—Уитни и хи-квадрат (χ^2). При малом числе наблюдений использовали точный критерий Фишера с поправкой Йетса. Для оценки связи бинарного признака с одним или несколькими количественными или качественными признаками применяли логистический регрессионный анализ. В многофакторный регрессионный анализ включали переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли меньше 0,1. Предварительно выявляли возможные корреляции между предполагаемыми предикторами, затем формировали несколько регрессионных моделей с учетом выявленных корреляций. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Пациенты обеих групп были сравнимы по полу, возрасту, медикаментозной терапии. Более чем у 50% пациентов с СД имелось ожирение, в то время как во 2-й группе — лишь у $1/3$ больных ($p < 0,001$). Распространенность артериальной гипертензии была выше у пациентов с СД ($p < 0,05$). Пероральные АГП в виде монотерапии или в комбинации получали 57,6% пациентов с СД (табл. 2), инсулинотерапия до госпитализации проводилась 14,7% пациентов. На этапе предоперационной подготовки пациентам с СД после отмены пероральных АГП и инсулина средней продолжительности действия был назначен инсулин короткого действия с коррекцией дозы под контролем эндокринолога. Таким образом, инсулин перед операцией получали 68,8% больных СД. Медиана уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у пациентов с СД составила 6%, медиана уровня глюкозы в крови натощак — 7,6 ммоль/л.

Операции КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК) проводили 77,3% пациентов 1-й группы и 66,5% — 2-й группы ($p > 0,05$), остальным пациентам выполняли операции на работающем сердце. Группы были сопоставимы по частоте применения ИК и проведения сочетанных операций (см. табл. 1). Пациенты с СД статистически значимо дольше находились в стационаре после КШ, чем пациенты без нарушений углеводного обмена ($p < 0,001$).

При анализе предоперационных лабораторных данных показатели креатинина и скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕПІ в группах не различались (см. табл. 2; $p > 0,05$). Медиана уровня фибриногена была статистически значимо выше в группе СД ($p = 0,005$). Медиана гликемии в 1-е сутки после операции была статистически значимо выше в группе с СД ($p < 0,001$), но в то же время наличие транзиторной гипергликемии в 1-е сутки после КШ отмечено более чем у 20% пациентов без нарушений углеводного обмена, из них у 5,9% имелась выраженная гипергликемия (≥ 14 ммоль/л).

При анализе данных ЭхоКГ (см. табл. 2) частота регургитации на митральном клапане (МК) была статистически значимо выше у больных СД ($p = 0,03$). Кроме того, у пациентов

Таблица 1. Анамнестическая и клиническая характеристика пациентов, подвергшихся операции КШ, в группах с СД 2-го типа и без него

Показатель	1-я группа (СД 2-го типа), n=317	2-я группа (без СД), n=350	p
Мужчины	222 (70)	261 (74,6)	0,187
Возраст, годы	59,0 (53,0; 65,0)	58,0 (54,0; 66,0)	0,678
ИМТ, кг/м ²	30,5 (27,4; 33,3)	28,0 (25,7; 31,0)	<0,001
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ²)	169 (53,3)	109 (31,1)	<0,001
Артериальная гипертензия	311(98,1)	328 (93,7)	0,005
ИМ в анамнезе	236 (74,45)	267 (76,3)	0,583
ОНМК в анамнезе	28 (8,8)	30 (8,6)	0,895
Нестабильная стенокардия	18 (5,7)	19 (5,4)	0,941
Нарушения ритма сердца	91 (26)	77 (24,3)	0,613
Перебегающая хромота	32 (10,1)	27 (7,7)	0,273
Курение	96 (30,2)	187 (53,4)	<0,001
Операции на сосудах в анамнезе			
чрескожное коронарное вмешательство	156 (49,2)	222 (63,4)	0,821
вмешательство на сонных артериях	14 (4,4)	8 (2,3)	0,121
вмешательство на артериях нижних конечностей	8 (2,5)	6 (1,7)	0,460
Характеристика операции КШ			
операция в условиях ИК	245 (77,3)	233 (66,5)	0,213
изолированное КШ	299 (94,1)	323 (92,1)	0,840
сочетанные операции	18 (5,7)	27 (7,7)	0,361
вентрикулопластика	9 (2,8)	14 (4,0)	0,409
радиочастотная абляция	6 (1,9)	12 (3,4)	0,219
коррекция клапанного порока	2 (0,6)	3 (0,9)	0,732
имплантация ЭКС	1 (0,3)	0	0,286
длительность пребывания в стационаре после КШ, дни	14 (8; 21)	12 (7; 16)	<0,001
EuroSCORE логистический, баллы	2,0 (1,0; 4,0)	3,0 (1,2; 4,1)	0,121
EuroSCORE аддитивный, %	1,9 (1,3; 2,9)	2,2 (1,3; 2,7)	0,074
Лекарственная терапия до операции			
β-адреноблокаторы	304 (95,9)	311 (88,9)	0,495
ингибиторы АПФ	287 (90,5)	282 (80,6)	0,307
антагонисты рецепторов ангиотензина II	6 (1,9)	8 (2,3)	0,729
статины	184 (58)	213 (60,8)	0,710
блокаторы кальциевых каналов	172 (56,1)	151 (43,1)	0,091
антагонисты альдостероновых рецепторов	108 (34)	113 (29)	0,729
тиазидоподобные диуретики	216 (68,1)	252 (72)	0,648
Антигипергликемическая терапия			
препараты сульфаниламочевин до госпитализации	163 (51,5)	—	—
метформин до госпитализации	68 (21,4)	—	—
инсулин до госпитализации	46 (14,7)	—	—
инсулин в стационаре	218 (68,8)	—	—

Примечание. Здесь и в табл. 2—3: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль). Здесь и в табл. 2—4 КШ — коронарное шунтирование; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; ИМ — инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ИК — искусственное кровообращение; ЭКС — электрокардиостимулятор; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

с СД статистически значимо чаще выявлялась аневризма ЛЖ ($p < 0,001$).

По результату ЦДС экстракраниальных отделов БЦА в обеих группах выявлена высокая частота увеличения толщины интимы—медии (ТИМ), но в группе СД это увеличение встречалось статистически значимо чаще: у 92% против 77% ($p = 0,001$). Стенозы сонных артерий 30% и более были выявлены у каждого третьего пациента с СД, в группе без СД — у каждого четвертого ($p = 0,009$). Не было различий между группами при учете стенозов, суживающих просвет сосудов на 50% и более ($p > 0,05$). При анализе данных инструментальных исследований поражение аорты, почечных артерий встречалось одинаково часто в обеих группах. В то же время гемодинамически значимые стенозы АНК у пациентов с СД отмечались чаще ($p < 0,001$).

При анализе результатов КГ (рис. 1) поражение одного магистрального сосуда встречалось в группе СД статистически значимо реже, в то время как неблагоприятное трехсосудистое поражение у пациентов с СД выявлялось чаще — в 41,6% случаев, у пациентов без СД — в 29,1% случаев ($p < 0,001$). Частота гемодинамически значимого стеноза ЛКА в 1-й группе также была выше, чем во 2-й ($p = 0,03$).

При анализе результатов инструментального исследования МФА, т.е. одновременное поражение двух и более артериальных бассейнов, выявлялся у пациентов с СД статистически значимо чаще, чем у пациентов без СД ($p < 0,001$).

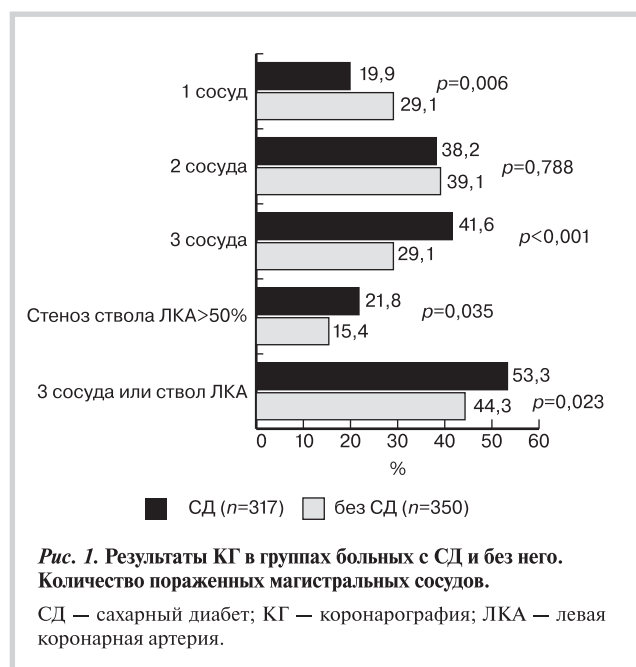
По данным анализа послеоперационных осложнений (табл. 3), общее число осложнений в 1-й группе статистически значимо превышало таковое во 2-й группе (60,2 и 48% соответ-

Таблица 2. Данные лабораторных и инструментальных обследований в группах больных с СД 2-го типа и без него

Показатель	1-я группа (СД 2-го типа), n=317	2-я группа (без СД), n=350	p
Фибриноген, г/л	3,6 (3,2; 4)	3,4 (3; 4)	0,005
Креатинин перед операцией, мкмоль/л	91 (82; 109,5)	93 (83; 107)	0,938
СКФ перед операцией, мл/мин/1,73 м ²	68,9 (57,8; 85,1)	71,5 (61,7; 81,9)	0,185
Глюкоза натощак при поступлении, ммоль/л	7,6 (6,2; 9,7)	5,4 (5; 5,8)	<0,001
HbA _{1c} , %	6,0 (5,0; 6,8)	—	—
Уровень глюкозы в крови в течение 1-х суток после операции, ммоль/л	12,6 (10,3; 14,6)	9,6 (8,7; 12,0)	<0,001
Число пациентов со средним уровнем глюкозы в крови в 1-е сутки после операции $\geq 11,0$ ммоль/л	126 (39,7)	72 (20,5)	<0,001
Число пациентов со средним уровнем глюкозы в крови в 1-е сутки после операции $\geq 14,0$ ммоль/л	38 (11,9)	17 (4,9)	<0,001
Эхокардиография			
аневризма ЛЖ	29 (9,1)	7 (2,0)	<0,001
регургитация на МК	167 (52,7)	148 (42,4)	0,032
ФВ ЛЖ, %	58 (50; 63)	59 (50; 64)	0,149
Данные инструментальных обследований брахиоцефальных артерий			
средняя ТИМ, мм	1,2 (1,1; 1,3)	1,1 (1,0; 1,25)	<0,001
увеличение ТИМ	292 (92,1)	269 (76,9)	0,001
наличие стенозов БЦА 30% и более	106 (33,4)	85 (24,3)	0,009
наличие стенозов БЦА 50% и более	33 (10,4)	35 (10,0)	0,861
Данные инструментальных исследований аорты, артерий нижних конечностей и почечных артерий			
гемодинамически значимые стенозы АНК	85 (26,8)	50 (14,3)	<0,001
аневризма аорты	0	3 (0,9)	0,101
стеноз аорты	6 (2,0)	2 (0,6)	0,124
стеноз почечных артерий	2 (0,6)	0	0,179
МФА по данным инструментального обследования	146 (46,1)	116 (33,1)	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЛЖ — левый желудочек; ФВ — фракция выброса; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; МК — митральный клапан; ТИМ — толщина интимы—медии; БЦА — брахиоцефальные артерии; АНК — артерии нижних конечностей; МФА — мультифокальный атеросклероз.

ственно; $p=0,003$). Данное различие достигалось за счет осложнений в области послеоперационной раны: так, длительная экссудация из раны была самым частым из раневых осложнений и отмечалась у 12% больных СД и у 5,8% пациентов без СД ($p=0,004$). Гнойные осложнения стеральной раны развились у 4 (1,6%) пациентов с СД и не встречались в группе без СД



($p=0,03$). По частоте развития других осложнений различий между группами выявлено не было. ССО представлены на рис. 2. Наиболее частым осложнением со стороны сердечно-сосудистой системы в обеих группах являлась ФП (15,8 и 20,3% в 1-й и 2-й группах соответственно; $p=0,13$). Периоперационный ИМ развился у 2,2% пациентов с СД и у 2,6% пациентов без СД ($p=0,76$).

Число летальных исходов в ближайшем послеоперационном периоде КШ составило 1,6 и 2% соответственно ($p=0,68$). У 4 из 5 умерших пациентов с СД развился периоперационный ИМ, у 1 — ОНМК. Среди пациентов без СД у 3 развился ИМ, у 3 — ОНМК, один умер в результате полиорганной дисфункции, развившейся после гемодинамически значимой ФП с нарастанием СН. Различий по числу летальных осложнений между группами не было ($p>0,05$).

Проведен логистический регрессионный анализ в выделенных группах с целью выявления предикторов всех ССО, включающих ИМ, СН, потребовавшую длительной инотропной поддержки, ФП, гидроперикард, необходимость применения ВАБК (табл. 4).

В обеих группах по результатам однофакторного анализа предикторами ССО были ИК, регургитация на МК, снижение ФВ ЛЖ. Только в группе СД увеличивалась вероятность ССО при наличии аневризмы ЛЖ, повторных ИМ в анамнезе, увеличении функционального класса хронической СН по NYHA, уровней HbA_{1c} и глюкозы натощак. Дооперационная терапия статинами и β -адреноблокаторами снижала этот риск у пациентов с СД (отношение шансов — ОШ < 1; $p<0,05$). При многофакторном анализе при наличии аневризмы ЛЖ вероятность

Таблица 3. Анализ послеоперационных осложнений и летальности в группах больных с СД 2-го типа и без него

Показатель	1-я группа (СД 2-го типа), n=317	2-я группа (без СД), n=350	p
Все осложнения	191 (60,2)	168 (48)	0,003
ОНМК	4 (1,3)	6 (1,7)	0,633
Пневмония	42 (13,3)	45 (12,9)	0,876
Гидроторакс	57 (17,9)	66 (18,9)	0,781
Пункция плевральной полости	6 (1,9)	7 (2)	0,921
Медиастинит	2 (0,6)	1 (0,3)	0,501
Длительная экссудация из стеральной раны	38 (12,0)	20 (5,7)	0,004
Гнойные осложнения в области стеральной раны	4 (1,26)	0	0,106
Кровотечение из операционной раны	8 (2,5)	5 (1,4)	0,314
Диастаз грудины	2 (0,6)	4 (1,1)	0,481
Ремедиастинотомия	7 (2,2)	11 (3,1)	0,456
Все осложнения в области послеоперационной раны	47 (14,8)	27 (7,7)	0,003
Острая почечная недостаточность	9 (2,8)	9 (2,6)	0,829
Потребность в экстракорпоральной коррекции гемостаза	13 (4,1)	7 (2)	0,108
СПОН	17 (5,5)	15 (4,3)	0,478
Длительная ИВЛ	9 (2,8)	8 (2,3)	0,266
Кровотечения из ЖКТ	2 (0,6)	3 (0,8)	0,727
Периферический артериальный тромбоз	2 (0,6)	1 (0,3)	0,512
Смерть в стационаре	5 (1,6)	7 (2)	0,682
Структура летальности			
Осложнения	n=5	n=7	p
ИМ	4 (80)	3 (42,9)	0,192
ОНМК	1 (20)	3 (42,9)	0,412
ФП	1 (20)	3 (42,9)	0,407
СН	5 (100)	6 (85,7)	0,376
СПОН	2 (40)	3 (42,9)	0,918

Примечание. Здесь и в табл. 4: ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация; СПОН — синдром полиорганной недостаточности; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ФП — фибрилляция предсердий; СН — сердечная недостаточность.

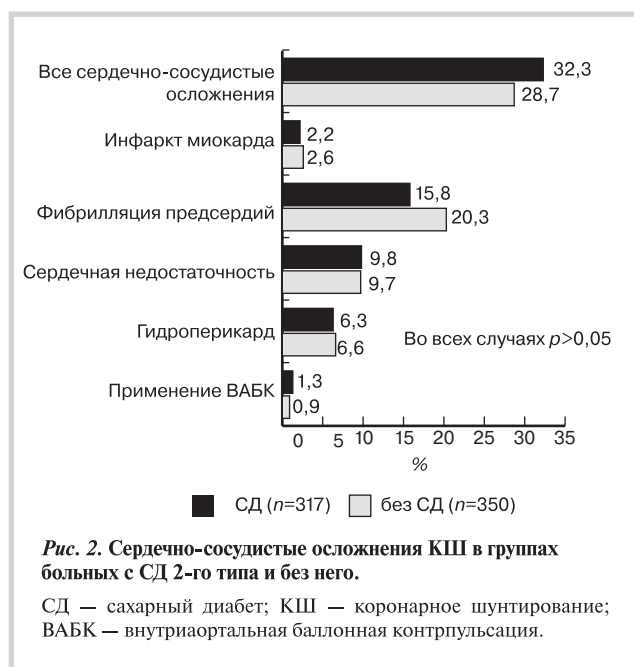


Рис. 2. Сердечно-сосудистые осложнения КШ в группах больных с СД 2-го типа и без него.

СД — сахарный диабет; КШ — коронарное шунтирование; ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация.

ССО увеличивалась в 14 раз ($p=0,039$), а при повышении уровня HbA_{1c} на 1% — в 1,5 раза ($p=0,024$). Во второй модели для 1-й группы независимыми предикторами ССО стали регургитация на МК ($p=0,001$) и снижение ФВ ЛЖ ($p=0,032$).

У пациентов без СД при однофакторном анализе предикторами ССО были сочетанные операции, курение, трехсосудистое и/или стволочное поражение по данным КГ, шкала EuroSCORE, время ИК, возраст. У пациентов с СД перечисленные факторы такой связи не показали. Сочетанные операции в группе без СД по результатам многофакторного анализа независимо увеличивали риск развития ССО в 5 раз ($p < 0,001$), регургитация на МК и применение ИК — в 2 раза ($p=0,001$ и $0,028$ соответственно). Кроме того, независимо были связаны с ССО возраст и ФВ ЛЖ в разных моделях (см. табл. 4).

Обсуждение

В настоящем исследовании отмечено схожее число ССО операции КШ в группах больных СД и без него, сопоставимых по полу и возрасту. Тем не менее развитие этих осложнений было ассоциировано с разными факторами в группах: помимо общих факторов (ФВ ЛЖ, регургитация на МК) у больных СД

Таблица 4. Предикторы ССО* в послеоперационном периоде КШ в группах больных с СД 2-го типа и без него

Предикторы	Однофакторный анализ			
	1-я группа (СД 2-го типа), n=317		2-я группа (без СД), n=350	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
ИК	2,186 (от 1,129 до 4,231)	0,014	2,492 (от 1,431 до 4,332)	<0,001
Аневризма ЛЖ	3,231 (от 1,003 до 11,375)	0,043	1,019 (от 0,942 до 1,102)	0,518
Регургитация на МК	2,314 (от 1,375 до 3,893)	0,002	2,439 (от 1,541 до 3,861)	<0,001
Повторные ИМ в анамнезе	2,022 (от 1,143 до 3,578)	0,016	1,298 (от 0,766 до 2,198)	0,333
ФК ХСН по NYHA (при увеличении на 1 ФК)	2,173 (от 1,347 до 3,504)	0,001	1,146 (от 0,736 до 1,786)	0,544
Сочетанные операции	1,587 (от 0,593 до 4,247)	0,321	7,097 (от 2,894 до 17,401)	<0,001
Курение	1,379 (от 0,725 до 2,624)	0,318	1,824 (от 1,121 до 2,970)	0,016
Поражение 3 магистральных артерий и/или ствола ЛКА по КГ	1,127 (от 0,690 до 1,839)	0,631	1,506 (от 1,013 до 2,367)	0,046
EuroSCORE логистический (на каждый балл)	1,141 (от 1,015 до 1,282)	0,027	1,229 (от 1,114 до 1,354)	<0,001
EuroSCORE аддитивный (на каждый процент)	1,081 (от 0,985 до 1,188)	0,101	1,092 (от 1,025 до 1,163)	0,003
Время ИК (при увеличении на каждые 10 мин)	1,059 (от 0,939 до 1,194)	0,337	1,183 (от 1,065 до 1,314)	<0,001
Глюкоза при поступлении (при увеличении на 1 ммоль/л)	1,049 (от 1,002 до 1,124)	0,048	0,905 (от 0,681 до 1,202)	0,487
ФВ ЛЖ (при снижении на каждый процент)	1,041 (от 1,016 до 1,068)	0,001	1,040 (от 1,016 до 1,065)	<0,001
Возраст (при увеличении на 1 год)	1,015 (от 0,990 до 1,042)	0,212	1,051 (от 1,019 до 1,084)	0,001
Статины до операции	0,672 (от 0,411 до 0,997)	0,045	1,031 (от 0,634 до 1,678)	0,899
β-Адреноблокаторы до операции	0,396 (от 0,124 до 0,986)	0,044	1,049 (от 0,474 до 2,324)	0,904
HbA _{1c} (при увеличении на 1 %)	1,420 (от 1,001 до 2,114)	0,043	—	—
Многофакторный анализ				
Предикторы	ОШ (95% ДИ)		p	
1-я группа (СД 2-го типа, n=317)				
<i>Модель 1, независимо от пола, возраста, повторных инфарктов в анамнезе, ИК, приема β-адреноблокаторов; p для модели=0,008</i>				
Аневризма ЛЖ	14,050 (от 1,132 до 56,713)		0,039	
HbA _{1c} (при увеличении на 1%)	1,537 (от 1,004 до 2,352)		0,024	
<i>Модель 2, независимо от пола, возраста, времени ИК, приема статинов; p для модели=0,0002</i>				
Регургитация на МК	2,069 (от 1,185 до 3,612)		0,001	
ФВ ЛЖ (при снижении на каждый процент)	1,041 (от 1,014 до 1,067)		0,032	
2-я группа (без СД, n=350)				
<i>Модель 1, независимо от пола, курения; p для модели<0,001</i>				
Сочетанные операции	5,056 (от 1,933 до 13,223)		<0,001	
Регургитация на МК	2,398 (от 1,415 до 4,064)		0,001	
ИК	2,087 (от 1,087 до 4,008)		0,028	
Возраст (при увеличении на 1 год)	1,045 (от 1,007 до 1,084)		0,019	
<i>Модель 2, независимо от пола, курения, трехсосудистого и стволового поражения по КГ; p для модели<0,001</i>				
ИК	2,444 (от 1,261 до 7,740)		0,008	
ФВ ЛЖ (при снижении на каждый процент)	1,051 (от 1,023 до 1,079)		<0,001	
Возраст (при увеличении на 1 год)	1,049 (от 1,011 до 1,089)		0,012	

Примечание. * — ИМ, СН, потребовавшая длительной инотропной поддержки, ФП, гидроперикард, необходимость применения внутриаортальной баллонной контрпульсации. ССО — сердечно-сосудистые осложнения; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ФК ХСН — функциональный класс хронической сердечной недостаточности; ЛКА — левая коронарная артерия; КГ — коронарография; ИК — искусственное кровообращение.

это были уровень HbA_{1c} и наличие аневризмы ЛЖ, у больных без СД — возраст, сочетанные операции, операции с ИК.

Следует отметить, что основное внимание исследователей в последние годы было привлечено к вопросу об оптимальной тактике реваскуляризации у больных с СД и многососудистым поражением КА. Проведение мета-анализов показало, что стенты с лекарственным покрытием существенно превосходят голометаллические стенты у пациентов данной категории [1]. Складывается впечатление о сопоставимости результатов использования стентов новых поколений и операции КШ у больных ИБС с СД [18]. Однако в настоящий момент после завершения рандомизированного исследования FREEDOM мнение экспертов однозначно склоняется в пользу КШ у больных данной категории [3].

Поэтому вопрос о влиянии СД на результаты КШ продолжает оставаться актуальным. Непосредственные результаты КШ при СД могут и не отличаться от таковых у пациентов и без СД [8—10]. Так, ретроспективный анализ 2725 операций КШ у больных ИБС показал, что СД не влиял на летальность, однако был независимым предиктором развития инфекции стерильной раны (ОШ=3,77) [8]. При анализе когорты из 952 пациентов, подвергшихся операции КШ, наличие СД не повышало риск смерти в течение 30 дней и риск развития тяжелых ССО. В группе СД чаще отмечались почечные осложнения (5,5% против 1,4%; ОШ=4,2; p<0,001), у больных без СД — повторные операции по поводу кровотечений (7,9% против 4,6%; ОШ=1,7; p=0,009). Тем не менее существенных различий между группами по длительности ИВЛ, частоте реинтубации, длительности

пребывания в отделении реанимации и стационаре не отмечено [10]. Не выявлено влияния СД на непосредственные результаты КШ и у 80-летних пациентов [19]. При сопоставлении групп больных СД по используемой терапии (коррекция СД с помощью только диеты, с помощью пероральных АГП и с помощью инсулина) они не различались по летальности после КШ [2]. В предыдущем исследовании нашей группы показано, что наличие СД-2 не сопровождалось повышением числа осложнений и летальности после КШ. В то же время наличие СД ассоциировалось с высокой вероятностью выявления многососудистого поражения КА и распространением атеросклеротического процесса за пределы одного артериального бассейна. Независимыми предикторами ранней смерти после КШ являлись поражение трех магистральных КА, систолическая дисфункция ЛЖ, атеросклероз АНК и в меньшей степени — стволное поражение по данным КГ и возраст пациентов [9]. В настоящей работе группы больных с СД и без него были сопоставимы по полу и возрасту, однако различий по числу осложнений КШ между ними по-прежнему не отмечено.

Тем не менее, даже в краткосрочной перспективе наличие СД может приводить к существенному увеличению стоимости операции КШ ($p < 0,001$), эта же тенденция сохранялась и через 2 года после операции (стоимость расходов на лечение была на 1623 доллара США выше, чем у больных без СД; $p < 0,001$) [2]. При более длительном наблюдении результаты КШ у больных СД заметно уступают таковым у пациентов без СД [2, 8, 12]. Так, СД существенно ухудшал длительную выживаемость после КШ по сравнению с таковой у больных без СД (через 1 год $94,7 \pm 0,7$ и $95,4 \pm 0,5\%$ соответственно; через 5 лет — $81,9 \pm 1,4$ и $85,9 \pm 1,0\%$ соответственно; $p = 0,01$) [8], был независимым предиктором ССО при длительном наблюдении (ОШ 1,29 при 95% доверительном интервале — ДИ — от 1,14 до 1,46) [2]. При этом предикторами неблагоприятных долговременных последствий после КШ были СД с приемом пероральных АГП и инсулина, а не СД, корригируемый диетой [2]. Тем не менее есть данные о негативном влиянии на развитие ССО не только СД, но и нарушения толерантности к глюкозе по сравнению с пациентами с нормогликемией (ОШ 1,40 при 95% ДИ от 1,01 до 1,96; $p = 0,045$) [12].

Можно отметить, что, как правило, факторы, ассоциированные с развитием осложнений у больных СД, те же, что и в общей когорте пациентов при КШ — наличие тяжелого поражения КА, снижение систолической функции ЛЖ [1, 9]. Раздельный анализ по группам в настоящем исследовании в целом подтвердил указанные результаты. У больных СД уровень HbA_{1c} оказался дополнительным независимым предиктором ССО.

Можно отметить, что клинические особенности и течение СД у больных перед КШ привлекают внимание исследователей [5, 12—17]. Так, было показано, что стратегия реваскуляризации с использованием КШ при множественном поражении КА имеет преимущество по сравнению с чрескожными коронарными вмешательствами независимо от использования инсулина у пациентов данной категории [5]. Среди предикторов ССО после операций на сердце были повышение уровня HbA_{1c} до операции $\geq 6,5\%$ (ОШ 1,6 при 95% ДИ от 1,1 до 2,3; $p = 0,02$), лабильность уровня глюкозы (ОШ 1,3 при 95% ДИ от 1,1 до 1,5; $p = 0,03$) и повышение среднего уровня глюкозы в первые 4 ч после операции (ОШ 1,2 при 95% ДИ от 1,0 до 1,4; $p = 0,03$). Лабильность уровня глюкозы в послеоперационном

периоде была выше у больных с дооперационным уровнем HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ ($p < 0,001$) [17].

В то же время число периоперационных осложнений КШ не различалось у больных СД при различной терапии (диета, АГП, инсулин) ($p = 0,74$) или при уровне HbA_{1c} $< 7\%$ и $\geq 7\%$ ($p = 0,23$). По мнению авторов исследования, это может объясняться строгим контролем уровня глюкозы в крови в периоперационном периоде [15].

В систематическом обзоре 11 исследований по оценке влияния уровня HbA_{1c} на результаты КШ у больных как с СД, так и без него и в смешанной когорте, несмотря на имеющиеся противоречия между теми или иными работами, авторы пришли к заключению, что повышенный уровень HbA_{1c} является строгим предиктором смерти и развития осложнений, независимо от предыдущего диабетического статуса. В частности, риск летального исхода при КШ возрастает в 4 раза при уровне HbA_{1c} $> 8,6\%$ [13]. Возможно, на результаты сопоставления влияет разный уровень пороговых значений HbA_{1c}. Так, показано, что уже при его уровне $> 5,9\%$ отмечается большая частота развития острого повреждения почек после КШ (11,9% против 1,8%; $p = 0,0001$). В группе с повышенным уровнем HbA_{1c} чаще возникали почечные осложнения (ОШ 4,608), увеличение его уровня на каждый 1% выше 5,9% повышало риск развития почечных осложнений на 23,6% [14].

Исследования, выполненные в последние годы, уточняют возможные механизмы взаимосвязи между уровнем компенсации СД и результатами КШ. Известно, что СД является самым мощным клиническим фактором развития недостаточности коронарных шунтов (ОШ 5,15 при 95% ДИ от 1,08 до 24,59; $p = 0,04$), а среди биомаркеров — фибриноген (ОШ 3,94 при 95% ДИ от 1,33 до 11,63; $p = 0,01$) и креатинин (ОШ 1,06 при 95% ДИ от 1,02 до 1,10; $p = 0,006$). Кроме того, выявлена новая ассоциация между недостаточностью шунта и повышенной экспрессией белка glutathione-S-transferase $\alpha 3$ [20].

Так, интересные данные получены в работе Y. Sun и соавт. [16], в которой изучали взаимосвязь между дооперационным уровнем глюкозы и экспрессией генов, связанных эндогенным межклеточным веществом в кондуите подкожной вены бедра. В группе с высоким предоперационным уровнем глюкозы отмечена повышенная экспрессия матриксных металлопротеиназ по сравнению с больными с низким уровнем глюкозы и контролем. Наоборот, в контроле и среди больных с низким уровнем глюкозы перед операцией была выше экспрессия тканевого ингибитора металлопротеиназ в венозном кондуите [16].

Клиническое значение настоящего исследования состоит в том, что убедительно показано значение степени компенсации СД, оцениваемой по уровню HbA_{1c}, в определении непосредственных результатов КШ. Во-первых, это показано при сравнении с сопоставимой по полу и возрасту контрольной группой. В данной когорте обследуемых уже не выявлено независимого влияния МФА на результаты операции в отличие от неселективной выборки пациентов [9]. Этот фактор необходимо учитывать по двум причинам: с одной стороны, наличие СД сопровождается высокой распространенностью атеросклеротического процесса [21, 22], с другой — наличие периферического атеросклероза является предиктором развития ССО после КШ [23, 24]. Во-вторых, данные зарубежных исследований подтверждены на российской когорте больных СД, что немаловажно, поскольку этнические и культурные различия могут влиять как на приверженность пациентов к лечению, так и на результаты КШ [25].

Заключение

Непосредственные результаты коронарного шунтирования не различались у больных с сахарным диабетом и без него, в группах, сопоставимых по возрасту и полу. Независимыми предикторами сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом были наличие аневризмы левого желудочка, митральной регургитации, снижение фракции выброса левого желудочка и увеличение уровня

гликированного гемоглобина, а в группе больных без сахарного диабета — увеличение возраста пациентов, коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, сочетанные операции, наличие митральной регургитации, снижение фракции выброса левого желудочка. Настоящее исследование подчеркивает важность контроля уровня глюкозы в крови у больных сахарным диабетом для улучшения непосредственных результатов операции коронарного шунтирования.

Сведения об авторах:

ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово

Иванов С.В. - д.м.н., вед.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии.

Барбараш О.А. - д.м.н., проф., директор Института.

Отдел мультифокального атеросклероза

Сумин А.Н. - д.м.н., зав. отделом.

Безденежных Н.А. - н.с. лаборатории патологии кровообращения.

Безденежных А.В. - к.м.н., ст.н.с. лаборатории патологии кровообращения.

E-mail: an_sumin@mail.ru

Information about the author:

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Department of Polyvascular Disease

Alexey N. Sumin - MD, PhD.

E-mail: an_sumin@mail.ru

Литература/REFERENCES

1. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34(39):3035–3087.
2. Zhang H., Yuan X., Osnabrugge R.L. et al. Influence of diabetes mellitus on long-term clinical and economic outcomes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2014;97(6):2073–2039.
3. Farkouh M.E., Domanski M., Sleeper L.A. et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375–2384.
4. Hakeem A., Garg N., Bhatti S. et al. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Heart Assoc* 2013;2(4):e000354.
5. Lee B.J., Herbison P., Wong C.K. Is the advantage of coronary bypass graft surgery over percutaneous coronary intervention in diabetic patients with severe multivessel disease influenced by the status of insulin requirement? *J Geriatr Cardiol* 2014;11(1):83–9.
6. Lim J.Y., Deo S.V., Kim W.S. et al. Drug-eluting Stents versus Coronary Artery Bypass Grafting in Diabetic Patients with Multi-vessel Disease: A Meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2014 Feb 26. pii: S1443-9506(14)00075-4. doi: 10.1016/j.hlc.2014.02.005. [Epub ahead of print].
7. Wu Y.C., Su T.W., Zhang J.F. et al. Coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stents in patients with severe coronary artery disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes* 2014 Jun 3. doi: 10.1111/1753-0407.12176. [Epub ahead of print].
8. Filsoufi F., Rahmani P.B., Castillo J.G. et al. Diabetes is not a risk factor for hospital mortality following contemporary coronary artery bypass grafting. *Interact. Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:753–758.
9. Sumin A.N., Bezdenezhnyh N.A., Bezdenezhnyh A.V. et al. Effect of type 2 diabetes and multifocal atherosclerosis on early outcomes of coronary artery bypass surgery. *Cardiology and cardiovascular surgery* 2011;2:13–19. Russian (Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В. и др. Влияние сахарного диабета 2-го типа и мультифокального атеросклероза на ближайшие исходы операции коронарного шунтирования. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2011;2:13–19).
10. Koochemeshki V., Salmanzadeh H.R., Sayyadi H. et al. The effect of diabetes mellitus on short term mortality and morbidity after isolated coronary artery bypass grafting surgery. *Int Cardiovasc Res J* 2013;7(2):41–45.
11. Hällberg V., Palomäki A., Lahtela J. et al. Study Group (W-CABG). Associations of metabolic syndrome and diabetes mellitus with 16-year survival after CABG. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:25.
12. Petursson P., Herlitz J., Lindqvist J. et al. Prevalence and severity of abnormal glucose regulation and its relation to long-term prognosis after coronary artery bypass grafting. *Coron Artery Dis* 2013;24(7):577–582.
13. Tennyson C., Lee R., Attia R. Is there a role for HbA1c in predicting mortality and morbidity outcomes after coronary artery bypass graft surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17(6):1000–1008.
14. Gumus F., Polat A., Sinikoglu S.N. et al. Use of a lower cut-off value for HbA1c to predict postoperative renal complication risk in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27(6):1167–1173.
15. Strahan S., Harvey R.M., Campbell-Lloyd A. et al. Diabetic control and coronary artery bypass: effect on short-term outcomes. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2013;21(3):281–287.
16. Sun Y., Lin Z., Ding W. et al. Preoperative glucose level has different

- effects on the endogenous extracellular matrix-related gene expression in saphenous vein of type 2 diabetic patients undergoing coronary surgery. *Diab Vasc Dis Res* 2014;11(4):226–234. [Epub ahead of print]
17. Subramaniam B., Lerner A., Novack V. et al. Increased glycemic variability in patients with elevated preoperative HbA1C predicts adverse outcomes following coronary artery bypass grafting surgery. *Anesth Analg* 2014;118(2):277–287.
 18. Bangalore S., Toklu B., Feit F. Outcomes With Coronary Artery Bypass Graft Surgery Versus Percutaneous Coronary Intervention for Patients With Diabetes Mellitus: Can Newer Generation Drug-Eluting Stents Bridge the Gap? *Circ Cardiovasc Interv* 2014 Jun 17. pii: CIRCINTERVENTIONS.114.001346. [Epub ahead of print]
 19. Pivatto Júnior F., Pereira E.M., Valle F.H. et al. Does diabetes mellitus increase immediate surgical risk in octogenarian patients submitted to coronary artery bypass graft surgery? *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2012;27(4):600–606.
 20. Yanagawa B., Algarni K.D., Singh S.K. et al. Clinical, biochemical, and genetic predictors of coronary artery bypass graft failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148(2):515–520.
 21. Polenova N.V., Yavelov I.S., Gracianskij N.A. Factors associated with peripheral atherosclerosis in patients with diabetes mellitus type 2 and prediabetes. *Cardiology* 2009;9:9–16. Russian (Поленова Н.В., Явелов И.С., Грацианский Н.А. Факторы, связанные с атеросклерозом нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2-го типа и предиабетом. *Кардиология* 2009;9:9–16.)
 22. Sumin A.N., Bezdenezhnyh N.A., Bezdenezhnyh A.V. et al. Influence of diabetes mellitus type 2 on the prevalence of multifocal atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *Cardiology* 2012;11:33–41. Russian (Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В. и др. Влияние сахарного диабета 2-го типа на распространенность мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2012;11:33–41).
 23. Straten A.H., Firanescu C., Soliman Hamad M.A. et al. Peripheral vascular disease as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: comparison with a matched general population. *Ann Thorac Surg* 2010;89(2):414–420.
 24. Barbarash L.S., Shafranskaja K.S., Ivanov S.V. et al. The ability to use a modified scale EUROSCORE to assess the annual forecast of coronary artery bypass grafting in patients with multifocal atherosclerosis. *Pathology of blood circulation and cardiac surgery* 2010;2:52–56. Russian (Барбараш Л.С., Шафранская К.С., Иванов С.В. и др. Возможность использования модифицированной шкалы EUROSCORE для оценки годового прогноза коронарного шунтирования у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Патология кровообращения и кардиохирургия* 2010;2:52–56).
 25. Beohar N., Sansing V.V., Davis A.M. et al. BARI 2D Study Group. Race/ethnic disparities in risk factor control and survival in the bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes (BARI 2D) trial. *Am J Cardiol* 2013;112(9):1298–305.

Поступила 23.10.14 (Received 23.10.14)

Роль мочевого липокалина в оценке прогноза госпитальных осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.22-29>

¹К.С. ШАФРАНСКАЯ, ¹О.К. КУЗЬМИНА, ¹Д.А. СУМИН, ^{1,2}К.Е. КРИВОШАПОВА, ¹Е.Г. УЧАСОВА, ¹С.В. ИВАНОВ, ¹М.В. ЗЫКОВ, ^{1,2}В.В. КАШТАЛАП, ^{1,2}О.Л. БАРБАРАШ

¹ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Кемерово

Контактная информация: Шафранская К.С. E-mail: kssh_83@mail.ru

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической значимости мочевого липокалина, ассоциированного с желатинозой нейтрофилов (NGAL) для прогнозирования риска развития госпитальных осложнений у больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию (КШ). **Материал и методы.** В исследование включены 720 пациентов, подвергшихся КШ в период с марта 2011 по апрель 2012 г. У всех пациентов перед проведением КШ и на 7-е сутки после хирургического вмешательства определяли концентрацию креатинина в сыворотке крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), а также концентрацию NGAL. Оценивалась частота развития неблагоприятных исходов хирургического вмешательства: инфаркта миокарда (ИМ), инсульта или транзиторной ишемической атаки, острой почечной недостаточности (ОПН) или прогрессирование хронической почечной недостаточности, ремедиастинотомии в госпитальном периоде. У всех пациентов проводилась оценка риска по аддитивной шкале EuroSCORE. **Результаты.** В настоящем исследовании не было получено статистически значимых различий по уровню креатинина в сыворотке крови и СКФ как до операции, так и на 7-е послеоперационные сутки среди пациентов различных групп риска по шкале EuroSCORE, а также у пациентов с осложненным и неосложненным течением послеоперационного периода. При этом уровень NGAL в моче до операции и на 7-е сутки послеоперационного периода был достоверно выше у пациентов групп среднего и высокого риска по шкале EuroSCORE по сравнению с пациентами низкого риска. Обнаружение NGAL в моче в дооперационном периоде оказалось полезным и для оценки риска развития в послеоперационном периоде отдельных сердечно-сосудистых осложнений. Установлено, что у пациентов с развитием ИМ или инсульта после КШ предоперационные уровни NGAL оказались достоверно выше, чем у пациентов без ИМ или инсульта. Уровни NGAL в моче у пациентов с развитием ОПН были также выше, чем у пациентов без ОПН. Анализ уровня NGAL у пациентов с развитием в послеоперационном периоде неблагоприятного исхода также выявил статистически значимо более высокие его уровни как в до-, так и в послеоперационном периоде. При этом такие показатели дисфункции почек, как уровень креатинина и СКФ, статистически значимо не различались у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом. Таким образом, предоперационное количественное определение u-NGAL, являющегося доклиническим маркером острого повреждения почек, позволяет более точно прогнозировать госпитальный риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений КШ.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, прогноз, мочевой липокалин.

The Role of Urinary Lipocalin in Prognostication of Hospital Complications in Patients With Ischemic Heart Disease After Coronary Artery Bypass Grafting

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.22-29>

¹K.S. SHAFRANSKAYA, ¹O.K. KUZMINA, ¹D.A. SUMIN, ^{1,2}K.Ye. KRIVOSHAPOVA, ¹Ye.G. UCHASOVA, ¹S.V. IVANOV, ¹M.V. ZYKOV, ^{1,2}V.V. KASHTALAP, ^{1,2}O.L. BARBARASH

¹Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia; ²Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

Contact information: Shafranskaya K.S. E-mail: kssh_83@mail.ru

Purpose. To assess significance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for predicting hospital complications in subjects with ischemic heart disease (IHD) after coronary artery bypass grafting (CABG). **Materials and methods.** The study included 720 subjects who underwent CABG between 03/2011 and 04/2012. Blood serum creatinine level, glomerular filtration rate (GFR) (MDRD formula) and NGAL concentration were measured before and on day 7 after CABG. The following unfavorable outcomes of operative intervention: myocardial infarction (MI), stroke or transient ischemic attack, acute or progression of chronic renal disease, remediastinotomy were registered during in-hospital period. Additive EuroSCORE was calculated for all patients. **Results.** There were no significant differences in serum creatinine level and GFR both before and on day 7 after CABG between groups of patients with different risk assessed by EuroSCORE, and with complicated and uncomplicated postoperative course. Urine NGAL level before and on day 7 after CABG was significantly higher in high and medium compared with low EuroSCORE risk groups. Preoperative NGAL urine level was significantly higher in patients with than in those without MI or stroke after CABG. NGAL urine level was also higher in patients with development of acute renal failure (ARF) compared with those without ARF. Both pre- and postoperative NGAL urine levels were higher in patients with unfavorable outcome while there were no significant differences in serum creatinine levels and CRF between patients with favorable and unfavorable outcomes. **Conclusion.** Preoperative measurement of urinary NGAL — a preclinical marker of acute kidney injury — allowed to predict more accurately the hospital risk of development of adverse cardiovascular and renal complications of CABG.

Key words: coronary artery bypass grafting; prognosis; urinary lipocalin.

В последние годы наиболее эффективным методом лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) является коронарное шунтирование (КШ) [1]. Несмотря на достигнутые успехи как в технике выполнения КШ, так и в послеоперационном ведении пациентов, такие грозные осложнения, как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, острое повреждение почек (ОПП), являются лидирующими в причинах летальности после КШ.

Одним из актуальных направлений в современной кардиологии является поиск новых технологий как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО), что, безусловно, предопределяет необходимость создания высокочувствительных и специфичных моделей стратификации риска госпитальных осложнений. Использование систем прогнозирования для оценки риска, связанного с хирургическим вмешательством, в кардиохирургии является общепринятой практикой [2]. Ранее было продемонстрировано, что шкала EuroSCORE является надежной в отношении риска развития госпитальных осложнений у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, подвергшихся КШ [3]. В то же время в последние годы ведется активный поиск новых высокочувствительных биологических маркеров, которые позволят прогнозировать более точно риск развития ранних госпитальных осложнений, особенно ОПП еще до наступления первых клинических проявлений. По мнению некоторых авторов, таким ранним маркером может быть липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов 2-го типа (NGAL), определяемый в моче [4, 5].

Целью настоящего исследования являлась оценка клинической значимости мочевого NGAL (u-NGAL) для прогнозирования риска развития госпитальных осложнений у больных ИБС, подвергшихся КШ.

Материал и методы

В рамках регистрового исследования проанализировано течение периоперационного периода у 720 пациентов (577 мужчин и 143 женщин), подвергшихся КШ в ФГБНУ НИИ КПССЗ в период с марта 2011 г. по апрель 2012 г.

К критериям включения относились пациенты с ИБС, подвергшиеся КШ в 2011–2012 гг.; подписанное информированное согласие пациента.

К критериям исключения относились заболевания, значимо сокращающие продолжительность жизни (онкологические заболевания, соединительно-тканная дисплазия, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких) или вызывающие обострение хронических заболеваний; пересмотр тактики хирургического лечения в пользу чрескожного коронарного вмешательства или консервативного ведения пациента; отказ пациента от проведения коронарного шунтирования; смерть до проведения КШ; отсутствие подписанного информированного согласия пациента.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол регистрового исследования был одобрен локальным Этическим комитетом.

Возраст пациентов составил от 33 до 78 (59±5) лет. Всем пациентам за 1 сут до КШ и на 7-е сутки после него определяли концентрацию креатинина, уровень NGAL в моче, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD

(Modification of Diet in Renal Disease). Определение концентрации NGAL в моче выполняли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем. Референсные значения для u-NGAL составили более 72 нг/мл [6]. Кроме того, для всех пациентов до операции рассчитывали риск неблагоприятного периоперационного исхода по шкале EuroSCORE [7].

У всех пациентов до операции оценивали наличие хронической болезни почек (ХБП), под которой понимали наличие любых маркеров повреждения почек, персистирующих в течение 3 мес и более: морфологических изменений структуры почечной ткани, выявленных с помощью ультразвукового исследования — УЗИ (аномалий развития, гидронефроза, кист, наличия камней в почках); альбуминурии/протеинурии; стойких изменений осадка мочи (эритроцитурии, цилиндрурии, лейкоцитурии); стойкого снижения СКФ до менее 60 мл/мин/1,73 м² [8], которые оценивали по медицинской документации пациентов. К заболеваниям почек относили хронический пиелонефрит, наличие камней или кист в почках по данным УЗИ. У большинства пациентов имелись традиционные факторы риска (ФР) развития ИБС: артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, курение, стенокардия II функционального класса (ФК), III ФК хронической сердечной недостаточности (ХСН). В табл. 1 представлена клиничко-anamnestическая характеристика пациентов.

До операции 691 (96,0%) пациент принимал β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 703 (97,6%), антагонисты кальция — 655 (91%), нитраты пролонгированного действия — 259 (36%). Только 195 (27%) больных принимали статины. Антиагреганты принимали 720 (100%) пациентов, однако за 7 сут до операции их отменяли и пациентам с высоким ФК стенокардии назначали низкомолекулярный гепарин.

У 692 (96,1%) пациентов КШ выполнялось в плановом порядке, у 24 (3,3%) — по срочным показаниям (без выписки из стационара после коронарографии), как правило, у них имелось поражение ствола левой коронарной артерии (КА) в сочетании со стенозами и/или окклюзией правой КА, передней нисходящей или огибающей КА. Экстренное КШ выполнено у 3 (0,4%) пациентов по поводу острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. У одного пациента выполнено спасительное КШ.

На 10–12-е сутки после операции оценивали развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО): смерти, ИМ, инсульта, декомпенсации ХСН, усугубления степени ХБП (по СКФ), выполнения ремедиастинотомии по поводу кровотечения, гнойно-септических медиастинитов. Наличие хотя бы одного из перечисленных осложнений относили к проявлению неблагоприятного госпитального исхода.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы SPSS версии 16.0. Для анализа различий частот использовали χ^2 -критерий Пирсона. Полученные данные представлены в виде относительных и абсолютных частот — n (%) или медианы и интерквартильного интервала (25-й перцентиль; 75-й перцентиль). Две независимые группы сравнивали с помощью U -критерия Манна–Уитни, 3 и более — с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису с последующим парным сравнением групп с помощью теста Манна–Уитни с применением поправки Бонферрони. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Медиана концентрации липокалина в моче в общей группе пациентов до операции составила 38,3 (2,3; 88,6) нг/мл, на 7-е сутки после операции — 90,6 (3,8; 215,2) нг/мл ($p=0,001$). Медиана концентрации креатинина в общей группе пациентов до операции 86,4 (69,0; 105) мкмоль/л, в динамике на 7-е сутки — 102,0 (69,5; 102,4) мкмоль/л. Медиана концентрации СКФ до операции составила 88,0 (75,0; 95,0) мл/мин/1,73 м², на 7-е сутки после КШ — 73,0 (68,0; 74,0) мл/мин/1,73 м².

При оценке риска неблагоприятного исхода хирургического вмешательства на КА с использованием шкалы EuroSCORE установлено, что у 405 (56%) пациентов исходно имелся низкий риск, у 245 (34%) пациентов — средний и у 70 (10%) — высокий риск. Пациенты группы низкого риска были моложе по сравнению с пациентами групп среднего и высокого риска: медиана возраста пациентов группы низкого риска составила 57,0 (53,0; 61,0) лет, среднего — 62,0 (57,0; 68,0) года ($p=0,000080$), а высокого риска — 65,5 (59,0; 72,0) года ($p=0,01$). В табл. 2 представлена клиническая характеристика пациентов, подвергшихся КШ и разделенных по группам риска EuroSCORE. Увеличение риска по EuroSCORE закономерно ассоциировалось с увеличением тяжести клинического состояния пациентов.

Традиционное использование в шкале EuroSCORE уровня креатинина в плазме более 200 мкмоль/л в качестве ФР неблагоприятного исхода хирургического вмешательства отражает развившееся ОПП. В настоящем исследовании между пациентами групп низкого, среднего и высокого риска EuroSCORE не

получено статистически значимых различий по концентрации креатинина в сыворотке крови и СКФ как до операции, так и после нее. В то же время уровень NGAL в моче как за сутки до операции, так и на 7-е сутки после КШ достоверно увеличивался по мере повышения риска по шкале EuroSCORE (табл. 3).

При анализе госпитального периода выявлено 13 (1,8%) летальных исходов в связи с развитием острой сердечно-сосудистой и острой почечной недостаточности (ОПН). В группе пациентов низкого риска EuroSCORE число летальных исходов составило 6 (1,5%), в группе среднего риска — 3 (1,2%) и в группе высокого риска — 4 (5,8%) случая ($p_{1-2}=0,8$; $p_{1-3}=0,04$; $p_{2-3}=0,06$). Острый ИМ зарегистрирован у 2 (0,5%) пациентов группы низкого риска, у 2 (0,8%) — среднего и 2 (2,9%) пациентов группы высокого риска ($p>0,05$). Инсульт выявлен у 4 (0,9%) пациентов группы низкого риска, у 3 (1–2%) — среднего риска и у 2 (2,9%) пациентов группы высокого риска ($p>0,05$). Выявлено статистически значимое различие по частоте развития ОПП между пациентами групп низкого и высокого риска. ОПН развилась у 6 (1,5%) пациентов группы низкого риска, у 7 (2,9%) — среднего и у 6 (8,6%) пациентов высокого риска ($p_{1-2}=0,4$; $p_{1-3}=0,0001$; $p_{2-3}=0,07$). Прогрессирование имевшейся почечной недостаточности выявлено у 3 (0,7%) пациентов группы низкого риска и у 4 (1,6%) пациентов группы среднего риска. Ремедиастинотомия по поводу кровотечения выполнялась у 3 (0,7%) пациентов группы низкого риска, у 9 (3,6%) — среднего и у 3 (4,3%) пациентов группы высокого риска ($p_{1-2}=0,01$; $p_{1-3}=0,05$; $p_{2-3}=0,9$). Неблагоприятный исход зарегистрирован у 75 (18,7%) пациентов группы низкого риска, у 77 (31%) — среднего риска и у 26 (37%)

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, подвергшихся КШ

Показатель	Значение	
	абс. число	%
Мужчины	577	80,1
Возраст, годы*		59,0 (54,0; 64,0)
АГ	636	88,3
Дислипидемия	347	48,2
Курение	249	34,5
ИМ в анамнезе	61	8,5
Инсульт в анамнезе	57	7,9
ФК стенокардии		
I	22	3
II	344	47,7
III	279	40,8
IV	15	2
Нестабильная стенокардия	58	8
ФК ХСН		
I	27	3,75
II	462	64,1
III	184	25,5
IV	10	1,4
Желудочковые нарушения ритма	100	13,8
Наджелудочковые нарушения ритма	66	9,1
Сахарный диабет 2-го типа	126	17,5
Поражение артерий нижних конечностей:		
<50%	217	30,1
≥50%	170	23,6
	47	6,5
Поражение экстракраниальных артерий:		
<50%	232	32,2
≥50%	172	23,8
	60	8,3
Заболевания почек в анамнезе	309	42,9
СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м ² до операции	116	16,1

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — данные представлены в медианы и интерквартильного размаха — Me (25-й перцентиль; 75-й перцентиль). КШ — коронарное шунтирование; АГ — артериальная гипертензия; ИМ — инфаркт миокарда; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов, подвергшихся КШ, по группам риска EuroSCORE

Показатель	Низкий риск, n=405	Средний риск, n=245	Высокий риск, n=70	p
АГ	349 (86,1)	222 (91,0)	65 (92,8)	$p_{1-2}=0,1$ $p_{1-3}=0,3$ $p_{2-3}=0,8$
Дислипидемия	191 (47,1)	121 (49,3)	35 (50)	$p_{1-2}=0,2$ $p_{1-3}=0,8$ $p_{2-3}=0,9$
ИМТ, кг/м ² *	28,0 (25,0; 31,0)	28,0 (25,0; 31,5)	26,7 (24,5; 30,5)	$p_{1-2}=0,6$ $p_{1-3}=0,1$ $p_{2-3}=0,1$
Курение	155 (38,2)	77 (31,4)	17 (24,2)	$p_{1-2}=0,07$ $p_{1-3}=0,03$ $p_{2-3}=0,3$
ИМ в анамнезе	19 (4,7)	27 (11)	15 (21,1)	$p_{1-2}=0,003$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,03$
III—IV ФК стенокардии	161 (39,7)	107 (43,6)	26 (37,1)	$p_{1-2}=0,2$; $p_{1-3}=0,002$; $p_{2-3}=0,04$
III ФК ХСН	89 (20)	64 (26,1)	31 (44,2)	$p_{1-2}=0,07$; $p_{1-3}=0,4$; $p_{2-3}=0,1$
Инсульт в анамнезе	17 (4,2)	28 (11,4)	12 (17,1)	$p_{1-2}=0,0004$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,2$
Заболевания почек в анамнезе	154 (38)	112 (46)	43 (61,4)	$p_{1-2}=0,05$ $p_{1-3}=0,0006$ $p_{2-3}=0,03$
Сахарный диабет 2-го типа	62 (15,3)	48 (19,6)	16 (23)	$p_{1-2}=0,1$ $p_{1-3}=0,1$ $p_{2-3}=0,5$
ФВ ЛЖ, %*	60 (52; 64)	58 (47; 64)	55 (46; 62)	$p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}=0,0008$ $p_{2-3}=0,1$

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 3. Динамика маркеров острого повреждения почек в сыворотке крови и моче у пациентов различных групп риска по шкале EuroSCORE

Показатель		Низкий риск, n=405	Средний риск, n=245	Высокий риск, n=70	p
Концентрация креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	До операции	84,0 (69,0; 100,0)	85,0 (72,0; 103,0)	88,5 (75,0; 105,0)	$p_{1-2}=0,2$ $p_{1-3}=0,1$ $p_{2-3}=0,4$
	7-е сутки	80,2 (66,5; 103,3)	80,1 (64,0; 97,3)	86,2 (76,0; 102,4)	$p_{1-2}=0,09$ $p_{1-3}=0,1$ $p_{2-3}=0,6$
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	До операции	86,4 (71,2; 107,2)	82,1 (66,2; 97,2)	77,2 (62—3; 94,4)	$p_{1-2}=0,2$ $p_{1-3}=0,06$ $p_{2-3}=0,3$
	7-е сутки	87,3 (64,2; 106,4)	75,2 (62,1; 108,2)	72,2 (55,4; 107,3)	$p_{1-2}=0,4$ $p_{1-3}=0,2$ $p_{2-3}=0,3$
Концентрация NGAL (липокалина) в моче, нг/мл	До операции	2,7 (2—3; 3,4)	23,7 (23,5; 34,3)	69,5 (57,4; 88,6)	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,004$
	7-е сутки	4,5 (3,8; 5,0)	36,2 (34,8; 44,6)	196,6 (166,8; 215,2)	$p_{1-2}=0,000$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,000$

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

пациентов группы высокого риска ($p_{1-2}=0,0003$; $p_{1-3}=0,0005$; $p_{2-3}=0,4$).

Между группами пациентов с благоприятным и неблагоприятным госпитальными исходами не выявлено статистических различий по концентрации креатинина в сыворотке крови и СКФ как до, так и после КШ (рис. 1).

В то же время как за 1 сут до КШ, так и на 7-е сутки после КШ уровень NGAL в моче у пациентов с неблагоприятным исходом был достоверно выше, чем у пациентов с благоприятным исходом (рис. 2).

При анализе лабораторных данных умерших пациентов после выполненного КШ обнаружено, что средний уровень NGAL в моче за сутки до операции составил 52 (44,3; 74,0) нг/мл, в то время как у выживших пациентов — 16,4 (5,7; 36,2) нг/мл ($p=0,002$). Медиана концентрации креатинина у умерших пациентов до операции составила 82,0 (78,0; 96,0), после операции — 198,0 (186,0; 215,0) мкмоль/л ($p=0,001$).

При анализе различий в значениях биомаркера у пациентов с развитием отдельных ССО установлено, что у пациентов с периоперационным ИМ, инсультом и ОПП медиана NGAL в

моче до операции была выше, чем у пациентов без развития этих осложнений ($p<0,05$) (рис. 3). Не выявлено достоверных различий по концентрации креатинина и СКФ между пациентами с развитием ИМ, инсульта и без них.

Таким образом, определение NGAL в моче в дооперационном периоде может быть информативным для выявления групп пациентов с высоким риском развития ССО и ОПП.

Обсуждение

Использование современных калькуляторов для оценки риска, связанного с хирургическим вмешательством в кардиохирургии, является повседневной практикой [3]. Известно, что шкала EuroSCORE применяется для прогнозирования риска смерти в стационаре у пациентов, подвергшихся прямой реваскуляризации миокарда. Как аддитивная, так и логистическая шкалы EuroSCORE продемонстрировали свою надежность при прогнозировании риска развития осложнений после КШ [7]. Одним из достоинств этой прогностической системы является учет в шкале отягощающих предоперационных ФР, в том числе уровня креатинина выше 200 мкмоль/л [7]. Кроме того, эта шкала проста в практическом применении. Вместе с тем в последние годы появились сообщения, указывающие на высокий процент ложных результатов прогноза [3], свидетельствующих о том, что шкала EuroSCORE «занижает» риск развития периоперационных осложнений. В последние годы не прекращаются дискуссии о возможности модификации шкалы либо создании принципиально иных шкал, основанных на использовании высокочувствительных биологических маркеров, позволяющих прогнозировать еще в дооперационном периоде развитие ССО, почечных и других осложнений [9].

Дисфункция почек является независимым ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний [10], а у лиц с установленным диагнозом ИБС наличие ХБП — такой же значимый предиктор неблагоприятного прогноза, как сахарный диабет или АГ [11]. При этом оценка уровня креатинина является общепринятым лабораторным тестом, простым для определения и необходимым для расчета СКФ.

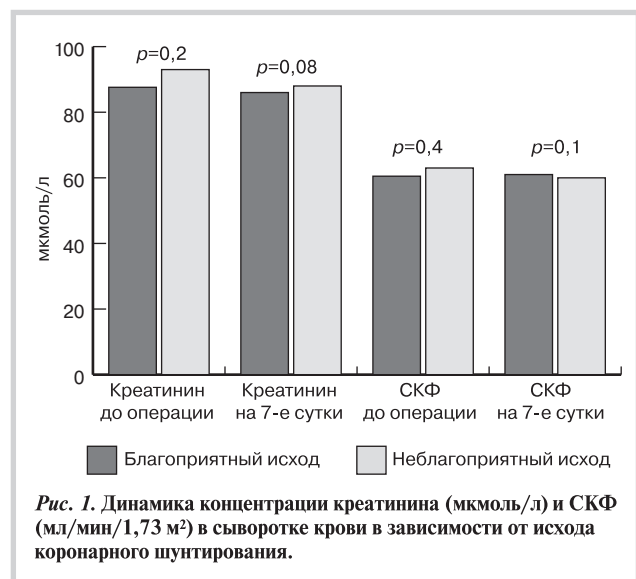


Рис. 1. Динамика концентрации креатинина (мкмоль/л) и СКФ (мл/мин/1,73 м²) в сыворотке крови в зависимости от исхода коронарного шунтирования.

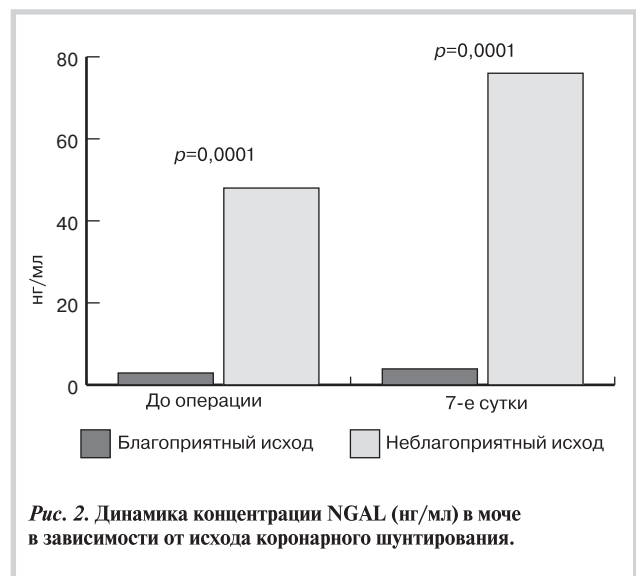


Рис. 2. Динамика концентрации NGAL (нг/мл) в моче в зависимости от исхода коронарного шунтирования.

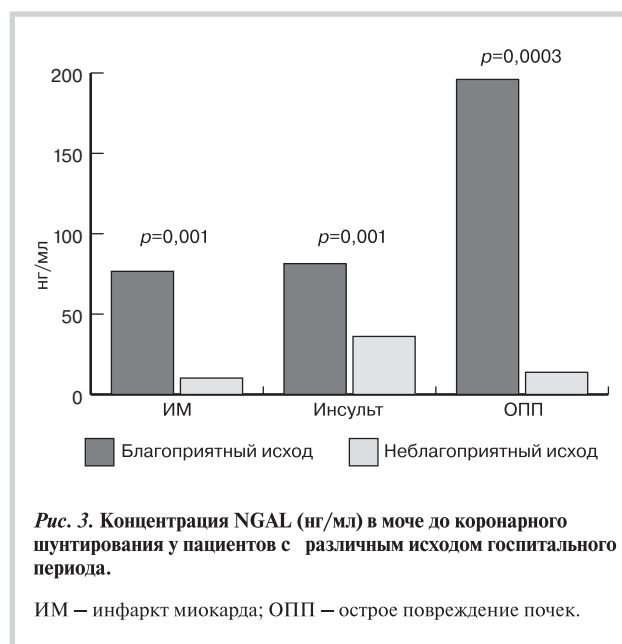


Рис. 3. Концентрация NGAL (нг/мл) в моче до коронарного шунтирования у пациентов с различным исходом госпитального периода.

ИМ — инфаркт миокарда; ОПП — острое повреждение почек.

Однако повышение уровня креатинина в сыворотке крови может определяться не только функцией почек, но и множеством других факторов, не связанных с системой выделения [12]. Основным ограничением диагностики ОПП является позднее повышение уровня креатинина: во многих случаях оно происходит лишь через 24–48 ч после развития ОПП. Объяснением может быть то, что почки обладают значительным функциональным резервом, поэтому концентрация креатинина не изменяется до тех пор, пока не утрачено 60% почечной паренхимы. Для ранней (на I и II стадиях) диагностики ОПН по принятым в ведущих клиниках критериям RIFLE [13] необходимы более чувствительные маркеры, чем повышение уровня креатинина в крови. Подобные ограничения могут касаться и применения СКФ по перечисленным причинам, поскольку основным показателем расчета СКФ является тот же креатинин крови.

Ранняя диагностика и своевременное начало лечения ОПП или прогрессирования имеющейся нефропатии — важнейшие задачи, которые в последние годы послужили стимулом для целого ряда исследований в поисках более совершенных биомаркеров. Как показали многоцентровые исследования, ОПП — это независимый ФР смерти больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии, ассоциируется с повышением сердечно-сосудистой смертности в 10–30 раз [14].

В связи с этим в течение последних нескольких лет идет активный поиск биологических маркеров, которые обладают большей чувствительностью и специфичностью, чем креатинин, на ранних стадиях ОПП, еще до возникновения первых клинических проявлений.

По мнению ряда исследователей, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL, липокалин-2, сидерокалин), соответствует большинству описанных требований. Это белок молекулярной массой 25 кДа первоначально обнаружен в нейтрофилах и несколько позже в небольших количествах — в тубулярном эпителии почек. При ишемическом повреждении почек его экспрессия в клетках канальцевого эпителия многократно увеличивается, возрастают его концентрация в крови и экскреция с мочой, опережая на 24–48 ч повышение концентрации креатинина [5, 15].

В исследовании А. Naase-Fielitz и соавт. [5] определено, что снижение степени повреждения почек сопровождается ранним снижением концентрации NGAL в сыворотке крови, таким образом, подтверждается возможность использования этого маркера для мониторинга ответа на терапию.

Концентрация NGAL как в моче, так и в плазме увеличивается пропорционально тяжести и длительности ОПП, что подтверждено в ряде клинических работ [16]. Именно поэтому NGAL позволяет оценить тубулярное повреждение «в реальном времени». Однократное измерение концентрации NGAL позволило в известном исследовании [16] с успехом отличить ОПП от дегидратации или ХБП у пациентов, поступивших в приемное отделение с повышенным уровнем креатинина в сыворотке.

В некоторых работах предполагается, что NGAL, благодаря своим антиапоптозным свойствам, оказывает протективное действие в раннем периоде развития ОПП, что подтверждает биологическую обоснованность использования именно этого биомаркера в качестве раннего предиктора ОПП [17].

У здорового человека NGAL не определяется в крови или имеется в небольшой концентрации в различных тканях или органах с активированными эпителиальными клетками, что было показано в работе L. Kjeldsen и соавт. [16].

Определение NGAL в моче и плазме является доступным методом, не требующим дополнительных инвазивных вмешательств, поскольку мочевой и артериальный, или центральный венозный катетеры всегда устанавливаются пациентам отделений реанимации и интенсивной терапии.

Выявлено, что NGAL может считаться также маркером ренгеноконтрастной нефропатии [18], которая является прототипом опосредованной гипоксией нефротоксичности при дистальном тубулярном повреждении.

В ряде экспериментальных работ определено, что NGAL может служить переносчиком железа, связанного сидерофорами [19] — небольшими органическими молекулами, продуцируемыми организмами бактерий и человека [20]

NGAL может регулировать внутрипочечный метаболизм железа и стимулировать пролиферацию и эпителизацию почек, что подтверждено в исследовании J. Mishra и соавт. [21]. Показано также, что NGAL индуцирует формирование поляризованного эпителия и развитие канальцев в эмбриональной мезенхиме почек в железо-зависимой форме [22].

Некоторые авторы предполагают, что увеличение уровня NGAL после ишемического повреждения почечных канальцев может снижать степень повреждения при повторном нарушении функции почек или даже улучшать состояние органа при рецидиве ишемического состояния [21], что связано с наличием у NGAL эффекта прекодиционирования. Так или иначе NGAL может участвовать в восстановлении функции почечных канальцев сразу же после их ишемического или воспалительного повреждения.

Определено также, что наряду с ишемией системное воспаление может индуцировать выделение NGAL и играть основную роль в инициации и прогрессировании ОПП [23]. Местное воспаление почечной ткани является причиной повреждения во внепочечных органах [13]. Авторы недавно опубликованной работы [24] предположили, что NGAL оказывает протективное действие в отношении окислительного стресса.

Достоинством NGAL является то, что его уровень можно быстро и просто измерить в совсем небольших количествах биологических жидкостей путем иммуноферментного анализа или при необходимости проведения последнего в течение 15–30 мин с помощью автоматических лабораторных систем [25]. Подобные диагностические системы имеются в настоящее время и в ряде ведущих клиник Российской Федерации.

По результатам целого ряда клинических исследований выявлено, что определение концентрации NGAL в крови и моче при поступлении пациента в отделение реанимации сразу после хирургического вмешательства может способствовать идентификации и стратификации риска у пациентов с ОПП вне зависимости от дооперационного риска и объема проведенного вмешательства и характеризуется высокой прогностической значимостью [6].

Первое клиническое исследование, показавшее клиническую ценность NGAL, было проведено с участием пациентов кардиохирургического профиля детского возраста. Его участниками стал 71 ребенок после хирургической коррекции врожденного порока сердца [26]. Результаты этого пилотного исследования показали, что NGAL обладает высокой прогностической ценностью в отношении риска развития ОПП уже через 2 ч после окончания операции с искусственным кровообращением, провоцировавшим ишемию почек. Было показано, что площадь под ROC-кривой шкалы риска ОПП

с применением значений NGAL составила 0,99 в моче и 0,9 в крови, в случае если клинический диагноз был установлен только через 24–48 ч после развития ОПП [26].

В других крупных исследованиях ретроспективной оценки отдаленных результатов кардиохирургических вмешательств, которые включали пациентов педиатрического профиля, также была подтверждена высокая прогностическая значимость NGAL при определении его в крови и моче [25].

Для взрослой когорты пациентов после коронарной реваскуляризации и клапанных операций NGAL также обладал прогностической ценностью в отношении прогнозирования послеоперационного риска ОПП, однако она была более низкой (установленная площадь под ROC-кривой прогностической модели 0,74 в одном исследовании [27] и 0,80 – в другом [28]). Среди возможных причин более низкой прогностической ценности NGAL в группе взрослых пациентов можно предполагать наличие сопутствующих заболеваний, различные сроки определения NGAL по отношению к началу выявления ОПП, разные способы забора крови и мочи, измерения и заморозки образцов.

В большинстве кардиохирургических исследований концентрация NGAL была прямо пропорциональна степени тяжести и длительности ОПП, а многофакторный анализ показал, что NGAL является самым сильным независимым биомаркером риска развития ОПП [17, 27] по сравнению с другими биомаркерами.

В некоторых работах была показана прогностическая значимость NGAL при определении необходимости начала почечно-заместительной терапии или риска смерти [15, 18] в группе пациентов с ОПП. В этой группе тяжелых пациентов с установленным ОПП и показаниями к почечно-заместительной терапии уровень NGAL в плазме выше 360 нг/мл являлся независимым предиктором смерти в 14-дневный период [15].

В настоящем исследовании не было получено статически значимых различий по уровню креатинина в сыворотке

крови и СКФ как до операции, так и на 7-е послеоперационные сутки среди пациентов различных групп риска по EuroSCORE, а также у пациентов с осложненным и неосложненным течением послеоперационного периода. При этом уровень NGAL в моче до операции и на 7-е сутки послеоперационного периода был достоверно выше у пациентов групп среднего и высокого риска по шкале EuroSCORE по сравнению с пациентами низкого риска.

Обнаружение NGAL в моче в дооперационном периоде оказалось полезным и для оценки риска развития в послеоперационном периоде отдельных ССО. Установлено, что у пациентов с развитием ИМ или инсульта после КШ предоперационные уровни NGAL достоверно выше, чем у пациентов без ИМ или инсульта. Уровни NGAL в моче у пациентов с развитием ОПН были также выше, чем у пациентов без ОПН.

Анализ уровня NGAL у пациентов с развитием в послеоперационном периоде неблагоприятного исхода также выявил статистически значимо более высокие его значения, как в до-операционном, так и в послеоперационном периоде, тогда как такие показатели дисфункции почек, как креатинин и СКФ, у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходами статистически значимо не различались. Таким образом, предоперационное количественное определение u-NGAL, являющегося доклиническим маркером ОПП, позволяет более точно прогнозировать госпитальный риск развития ССО и почечных осложнений КШ.

Заключение

Результаты настоящего исследования позволяют рассматривать уровень NGAL в моче как дополнительный прогностический маркер развития и прогрессирования имеющейся дисфункции почек и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию.

Сведения об авторах:

Барбараш О.А. – д.м.н., проф., директор ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава РФ.

Кашталап В.В. – д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава РФ.

Кривошапова К.Е. – лаборант-исследователь лаборатории патологии кровообращения ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава РФ.

ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово

Кузьмина О.К. – м.н.с. лаборатории кардиоваскулярного протезирования.

Сумин Д.А. – аспирант.

Учасова Е.Г. – к.м.н., ст.н.с. лаборатории исследования гомеостаза.

Иванов С.В. – д.м.н., вед.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза.

Лаборатория патофизиологии мультифокального атеросклероза

Шафранская К.С. – к.м.н., н.с. лаборатории.

Зыков М.В. – к.м.н., н.с. лаборатории.

E-mail: kssh_83@mail.ru

Information about the author:

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Kristina S. Shafranskaya – PhD.

E-mail: kssh_83@mail.ru

Литература/REFERENCES

- Avaliani V.M. Peculiarities of coronary artery bypass grafting in patients with systemic atherosclerosis Avaliani V. M. Arhangel'sk: 2007, 223 (Авалиани В.М. Особенности аортокоронарного шунтирования у больных системным атеросклерозом Авалиани В. М. Архангельск: 2007, 223).
- Methodology manual and policies from the ACCF // AHA Task Force on Practice Guidelines. 2010 Jun. 88 p. American College of Cardiology Foundation and American Heart Association, Inc.
- Shafranskaja K.S., Ivanov S.V., Moiseenkov G.V., Kazachek Y.V., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Possibility to use modified EUROSCORE scale to estimate the annual prognosis of coronary artery bypass grafting in patients with polyvascular disease. *Patologiya krovoobrashheniya i kardiokirurgiya*. 2010;2:52–56. Russian (Шафранская К.С., Иванов С.В., Моисеенков Г.В., Казачек Я.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Возможность использования модифицированной шкалы EUROSCORE для оценки годового прогноза коронарного шунтирования у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Патология кровообращения и кардиохирургия* 2010;2:52–56).
- Pljushh M.G., Jarustovskij M.B. Abramjan M.V., Nazarova E.I., Podshchekoldina O.O. Neutrophil gelatinase; associated lipocalin — early marker of acute kidney injury in patients after open heart and vascular surgeries. *Bjulljuten' NCCSH im. A.N. Bakuleva RAMN* 2012;13(3):53–59. Russian (Плющ М.Г., Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Назарова Е.И., Подщечолдина О.О. Нейтрофильный желатиназо; ассоциированный липокалин — ранний маркер острого повреждения почек у пациентов после открытых операций на сердце и сосудах. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН* 2012;13(3):53–59).
- Haase-Fielitz A., Bellomo R., Devarjan P. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase; associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3349–3354.
- Nickolas T.L., O'Rourke M.J., Yang J. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase; associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008;148:810–819.
- Roques F., Nashef S.A., Michel P., Gauducheau E., de Vincentiis C., Baudet E., Cortina J., David M., Faichney A., Gabrielle F., Gams E., Harjula A., Jones M.T., Pintor P.P., Salamon R., Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15(6):816–822.
- National guidelines «Chronic kidney disease: basic provisions, definition, diagnostics, screening and approaches to prevention and treatment» <http://journal.nephrolog.ru/ckd/>. Russian (Национальные рекомендации «Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению» <http://journal.nephrolog.ru/ckd/>).
- Shafranskaja K.S., Kashtalap V.V., Kuz'mina A.A., Gruzdeva O.V., Grigorev A.M., Sumin A.N., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Role of cystatin C in predicting the risk of adverse outcomes development in coronary artery bypass grafting in hospital period. *Rossijskiu kardiologicheskii zhurnal* 2013;3(101):45–50. Russian (Шафранская К.С., Кашталап В.В., Кузьмина А.А., Груздева О.В., Григорьев А.М., Сумин А.Н., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Роль цистатина С в прогнозировании риска развития неблагоприятных исходов коронарного шунтирования в госпитальном периоде. *Российский кардиологический журнал* 2013;3(101): 45–50).
- Tokmakova M.P., Skali H., Kenchaiah S., Braunwald E., Rouleau J.L., Packer M., Chertow G.M., Moyé L.A., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin; converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the survival and ventricular enlargement (SAVE) study. *Circulation* 2004;110:3667–3673.
- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(Suppl2):S1–180.
- Uchino S. Serum creatinine. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:562–567.
- Bagshaw S.M., George C., Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1569–1574.
- Chernaja M.A., Morozov Ju.A., Gladysheva V.G., Krapivkin I.A. Chastota i prichiny razvitiya pochechnoj disfunkcii u bol'nyh posle operacij na serdce v uslovijah iskusstvennogo krovoobrashhenija *Vestnik intensivnoj terapii* 2005;2:73–75. Russian (Черная М.А., Морозов Ю.А., Гладышева В.Г., Крапивкин И.А. Частота и причины развития почечной дисфункции у больных после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения. *Вестник интенсивной терапии* 2005;2:73–75).
- Kümpers P., Hafer C., Lukasz A., Lichtinghagen R. Serum neutrophil gelatinase; associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2010;14:9. Epub. 2010. Feb. 1.
- Kjeldsen L., Bainton D.F., Sengelov H., Borregaard N. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel matrix protein of specific granules in human neutrophils *Blood*. 1994 Feb 1;83(3):799–807.
- Cruz D.N., de Cal M., Garzotto F. Plasma neutrophil gelatinase; associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med* 2010;36:444–451.
- Morgera S., Kraft A.K., Siebert G. Long term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am J Kidney Dis* 2002;40:275–279.
- Fio T.H., Smith K.D., Sato S. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004;432:917–921.
- Strong R.K., Bratt T., Cowland J.B. Expression, purification, crystallization and crystallographic characterization of dimeric and monomeric human neutrophil gelatinase; associated lipocalin (NGAL). *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 1998;54:93–95.
- Mishra J., Mori K., Ma O. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase; associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3073–3082.
- Yang J., Goetz D., Li J.Y. An iron delivery pathway mediated by lipocalin. *Mol Cell* 2002;10:1045–1056.
- Mishra J., Dent C., Tarabishi R. Neutrophil gelatinase; associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231–1238.
- Roudkenar M.H., Halabian R., Ghasemipour Z. Neutrophil gelatinase; associated lipocalin acts as a protective factor against H(2)O(2) toxicity. *Arch Med Res* 2008;39:560–566.
- Bennett M., Dent C.L., Ma O. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:665–673.
- Mishra J., Dent C., Tarabishi R. Neutrophil gelatinase; associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231–1238.
- Wagener G., Jan M., Kim M. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase; associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006;105:485–491.
- Haase-Fielitz A., Bellomo R., Devarjan P. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase; associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3349–3354.

Поступила 30.09.15 (Received 30.09.15)

Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии β -адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.30-34>

С.Ю. МАРЦЕВИЧ, Н.П. КУТИШЕНКО, А.Д. ДЕЕВ от имени участников исследования КВАЗАР

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва

Контактная информация: Марцевич С.Ю. E-mail: smartsevich@gnicpm.ru

Цель. Продемонстрировать влияние добавления никорандила к стандартной терапии у больных со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца (ИБС) на клинические проявления болезни, а также на безопасность проводимой терапии. **Материал и методы.** Проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах, в которое включены 120 больных с верифицированной ИБС и стабильной стенокардией напряжения. Все больные на протяжении исследования получали метопролол в дозе 100 мг/сут. Больным основной группы к лечению добавляли никорандил в дозе 10 мг 2 раза в сутки, через 2 нед дозу увеличивали до 20 мг 2 раза в сутки, больным контрольной группы к лечению добавляли плацебо, продолжительность исследования составила 6 нед. **Результаты.** Добавление никорандила способствовало достоверному уменьшению количества приступов стенокардии (по сравнению с контрольным периодом и с больными, принимавшими плацебо). Употребление нитратов короткого действия достоверно снизилось по сравнению с контрольным периодом при применении никорандила в обеих дозах. Нежелательные явления (НЯ) были отмечены у 10 (16,4%) пациентов из 61, принимавшего никорандил, и у 7 (11,9%) из 59, принимавших плацебо, различия между группами статистически незначимые. В связи с развитием головной боли 3 пациента прекратили участие в исследовании: 2 пациента — в группе никорандила и 1 — в группе плацебо. **Заключение.** Добавление никорандила к стандартной терапии у больных с хронически протекающей ИБС и стабильной стенокардией напряжения способствует достоверному снижению количества приступов стенокардии. Продемонстрирована хорошая переносимость никорандила.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, никорандил, антиангинальный эффект

Comparative Assessment of Antianginal Efficacy and Safety of Nicorandil at the Background of Therapy With β -Adrenoblockers in Ischemic Heart Disease Patients With Stable Angina

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.30-34>

S.Yu. MARTSEVITCH, N.P. KUTISHENKO, A.D. DEEV on behalf of the KVAZAR study

National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Contact information: Martsevich S.Y. E-mail: smartsevich@gnicpm.ru

Aim: to demonstrate impact of addition of nicorandil to standard treatment in patients with stable ischemic heart disease (IHD) on clinical manifestations of the disease and safety of conducted therapy. **Material and methods.** We included in this double-blind placebo controlled study with parallel groups 120 patients with verified IHD and stable effort angina. During the entire study all patients received metoprolol (100 mg/day). Patients of main group were given nicorandil (10 mg twice a day for 2 weeks and 20 mg twice a day thereafter); patients of control group were given placebo. Study duration was 6 weeks. **Results.** Addition of nicorandil was associated with significant reduction of number of anginal attacks both compared with control period and addition of placebo. Consumption of short acting nitrates significantly decreased on both nicorandil doses compared with control period. Adverse events were registered in 10 of 61 and 7 of 59 patients (16.4 and 11.9%) taking nicorandil and placebo, respectively (n.s.). Three patients withdrew from the study because of headache. **Conclusion.** Addition of nicorandil to standard therapy in patients with chronic IHD and stable effort angina promoted significant reduction of number of angina attacks. Good tolerability of nicorandil was also demonstrated.

Key words: ischemic heart disease; stable effort angina; nicorandil; antianginal effect.

Медикаментозная терапия является основной составляющей длительного лечения больных со стабильной протекающей ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 2]. Несмотря на постоянный прогресс инвазивных методов лечения больных ИБС, ни в одном крупном исследовании до сих пор не удалось продемонстрировать преимущества этих методов перед медикаментозной терапией в отношении влияния на отдаленный прогноз заболевания при его стабильном течении. Основные принципы терапии стабильно протекающей ИБС сформировались более 10 лет назад, однако до сих пор не прекращаются попытки повысить ее качество за счет добавления новых лекарственных препаратов. Не всегда эти

попытки являются успешными [3, 4], поэтому в настоящее время не менее актуальным представляется вопрос о рациональном использовании имеющихся препаратов с учетом накопленной ранее доказательной базы об их эффективности. В этом отношении немалый интерес представляет использование никорандила — препарата, появившегося более 20 лет назад и доказавшего в ряде крупных исследований наличие у него не только выраженного антиангинального эффекта [5–7], но и способности положительно влиять на исходы заболевания [8, 9].

Имеется большой опыт клинического применения никорандила, его назначение предусмотрено в международных рекомендациях по лечению больных со стабильно протекающей ИБС [2, 10]. Однако в нашей стране этот препарат появился совсем недавно, российские врачи имеют очень небольшой опыт его использования.

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 10: 30–34

Целью многоцентрового российского исследования КВАЗАР была демонстрация влияния добавления никорандила к стандартной терапии у больных стабильной ИБС на клинические проявления болезни, а также на безопасность проводимой терапии.

В настоящем сообщении подробно описывается протокол исследования, а также основные данные, отражающие антиангинальный эффект препарата и его безопасность.

Материал и методы

Протокол исследования был одобрен Центральным этическим комитетом Минздрава РФ и локальными этическими комитетами всех участвовавших в исследовании центров. Все больные подписывали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включали больных ИБС с типичной стабильной стенокардией напряжения, возникшей не менее чем за 3 мес до начала исследования. Все больные должны были иметь положительный результат пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле (ПДФН) [11, 12].

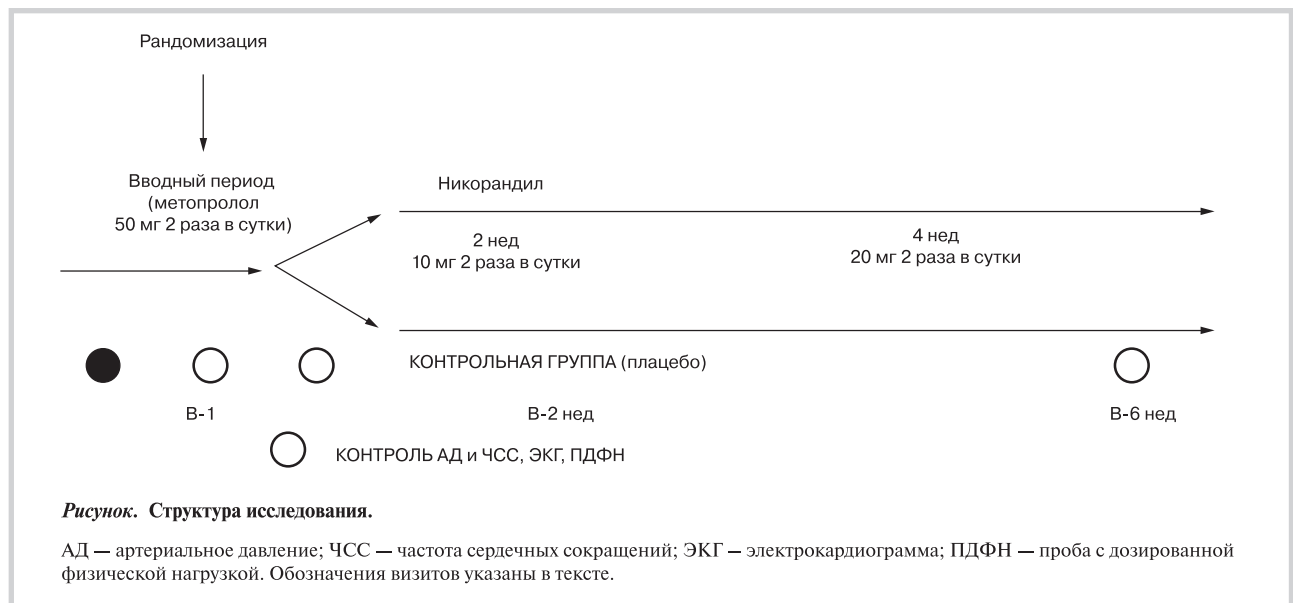
Наличие ИБС должно было быть доказано, по крайней мере, одним из следующих признаков: перенесенный ранее инфаркт миокарда (не менее 3 мес до начала исследования); данные коронароангиографии, выявившей, по крайней мере, 1 стеноз не менее 50% в основной коронарной артерии; проведенная коронарная ангиопластика (не менее чем 6 мес перед началом исследования); проведенная операция аортокоронарного шунтирования (не менее чем 3 мес перед началом исследования); положительные результаты сцинтиграфии, демонстрирующие индуцированную нагрузкой обратимую ишемию миокарда (развитие транзиторного перфузионного дефекта); положительные результаты стресс-эхокардиографии, демонстрировавшие нарушение движения стенок миокарда в отсутствие нормального повышения фракции выброса левого желудочка при нагрузке.

В исследование не включали больных, одновременно участвующих в других контролируемых исследованиях; с приступами стенокардии в покое или приступами вазоспастической стенокардии; с хронической сердечной недостаточностью III—

IV класса по классификации NYHA; со стенозом основного ствола левой коронарной артерии более чем на 50%; с электрокардиостимулятором или имплантированным кардиовертером-дефибриллятором; больных, которым были запланированы процедуры коронарного стентирования или операции аортокоронарного шунтирования на период проведения исследования; больных с любыми тяжелыми сопутствующими заболеваниями; больных с противопоказаниями к применению никорандила и β -адреноблокаторов.

Схема исследования представлена на рисунке. Во время визита отбора (SEL) проверялось соответствие больного критериям включения, подписывалось информированное согласие на участие в исследовании, отменялись все антиангинальные препараты и вместо них назначалась стандартная терапия метопролола тартратом в дозе 50 мг 2 раза в день. Все другие антиангинальные препараты, за исключением нитратов короткого действия (НКД), отменялись. Через 5–7 дней больных приглашали для выполнения ПДФН на тредмиле по протоколу Брюса (визит В-1). Если ПДФН, проведенная во время визита В-1, была положительной, через 5–7 дней больных приглашали для повторной ПДФН (ПДФН-2, визит В-0). Если проба была положительной и подтверждалась ее стабильность и воспроизводимость, то проводилась рандомизация. Результаты проб с физической нагрузкой считались воспроизводимыми, если продолжительность обеих проб до появления приступа стенокардии средней интенсивности различалась не более чем на 1 мин или 20%.

Исследование было параллельным двойным слепым плацебо-контролируемым. Больные случайным образом распределялись в группу лечения никорандилом (кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия) или плацебо. Плацебо для проведения исследования по виду ничем не отличалось от активного препарата и было специально изготовлено на заводе компании-производителя никорандила. Рандомизация осуществлялась централизованно путем телефонного звонка независимому оператору, отвечающему за рандомизацию. Первоначально никорандил назначался в дозе 10 мг 2 раза в сутки, через 2 нед (визит В-2) дозу никорандила увеличивали до 20 мг 2 раза в сутки. Визит В-6 проводился через 4 нед от визита В-2. На этом визите пациент выполнял 2 ПДФН: до приема никорандила и через 1,5 ч после приема.



Во время каждого из визитов оценивалось клиническое состояние больных, анализировались дневники фиксации приступов стенокардии, снималась электрокардиограмма в 12 отведениях, проводился мониторинг нежелательных явлений (НЯ), а также подсчет израсходованных таблеток выданных больному препаратов (метопролола тартрата, никорандила/плацебо) с целью контроля приверженности пациентов назначенному лечению. Метопролола тартрат больные принимали на протяжении всего периода исследования.

В соответствии с протоколом исследования состояние здоровья пациентов оценивалось на основании объективных данных обследования на этапе скрининга (В-1), визите рандомизации (В0), на визите В-2 и по завершении исследования на визите В-6.

Каждый прием НКД фиксировался пациентом в специальном дневнике, который предоставлялся исследователю на каждом визите. Частота приема НКД в неделю вычислялась по формуле на основании полученных данных о количестве принятых таблеток НКД и количестве дней лечения, прошедших между визитами.

Для статистической обработки данных настоящего клинического исследования использовался программный продукт Statistica7 компании StatSoft и пакет анализа данных SAS (Statistical Analysis System). Данные при нормальном распределении представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки; при распределении, отличном от нормального, — в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Для сравнительного анализа данных, полученных в двух группах, использовали точный критерий Фишера и критерий U Манна—Уитни. Связь изучаемых показателей оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были отобраны и включены с 2011 по 2015 г. 120 пациентов: 88 мужчин и 32 женщины в возрасте от 32 до 82 лет и давностью заболевания ИБС от 1 до 34 лет. У 98,3% пациентов наряду с ИБС имелись другие сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия у 86 (71,7%), сахарный диабет 2-го типа — у 18 (15%), нарушения липидного обмена — у 95 (79,2%). У 56 (46,7%) пациентов регистрировались различные заболевания желудочно-кишечного тракта, у 19 (15,8%) — остеохондроз позвоночника, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — у 15 (12,5%) пациентов, болезни почек и мочевыводящего тракта — у 18 (15%), а у 14 мужчин — доброкачественная гиперплазия простаты. Несмотря на наличие ИБС и ее осложнений продолжали курить 26 (21,7%) пациентов.

После рандомизации в группу лечения препаратом никорандил был распределен 61 человек (43 мужчины и 18 женщин), а в группу плацебо — 59 (45 мужчин и 14 женщин).

Завершили исследование с различными отклонениями от протокола 9 пациентов, при этом 3 пациента (2 пациента, получавших никорандил, и 1 — плацебо) отказались от участия в исследовании по семейным обстоятельствам на этапах проведения визитов В-2 и В-6, у 1 пациента, принимавшего плацебо, завершился срок действия препарата и еще у 1 пациента, принимавшего плацебо, было проведено плановое хирургическое вмешательство. У остальных 4 пациентов были зарегистрированы отклонения от протокола в связи с развитием НЯ. По причине НЯ завершили участие в исследовании 3 пациента (2 — из группы принимавших

никорандил и 1 — из группы плацебо). В окончательный анализ вошли данные 114 человек.

Группы пациентов, получавшие никорандил или плацебо, по своим основным демографическим и клиническим показателям были сопоставимы (табл. 1). Частота приступов стенокардии у пациентов, принимавших никорандил, достоверно снизилась во время визитов В-2 и В-6, в группе плацебо — только во время визита В-6 (табл. 2). Данные, представленные в табл. 3, демонстрируют, что кратность приема НКД уменьшилась в обеих группах, но у пациентов, принимавших никорандил, степень уменьшения потребности в НКД была выше, а различие с исходным показателем было статистически значимым как на визите В-2, так и на визите В-6 ($p < 0,001$). В группе пациентов, принимавших плацебо, статистически значимое отличие от исходных показателей отмечалось только на визите В-2 ($p < 0,01$).

Таблица 1. Сравнительная характеристика 2 групп больных — основной (никорандил) и контрольной (плацебо) по результатам рандомизации

Основные данные	Группа (n=120)		
	никорандил (n=61)	плацебо (n=59)	p
Возраст, годы	65,4±1,0	69,9±1,1	0,45
Возраст: м>55 лет, ж>65 лет	53	51	0,94
Курение	10	16	0,15
Стенокардия (II/III ФК)	49/12	45/15	0,45
Наследственность (ССЗ у родственников)	23	16	0,27
СД 2-го типа	7	11	0,27
ОИМ	46	39	0,26
КГ	32	45	0,01
ЧКВ	16	20	0,36
АКШ	6	10	0,25
Сцинтиграфия миокарда	1	3	0,29
Стресс-ЭхоКГ	7	8	0,73

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных или $M \pm m$. ФК — функциональный класс; СД — сахарный диабет; ОИМ — острый инфаркт миокарда; КГ — коронарография; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ЭхоКГ — эхокардиография, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 2. Число приступов стенокардии в различные периоды исследования

Визит	Группа		
	никорандил	плацебо	p (при сравнении с плацебо)
В-0	3,0 (2,0; 5,0)	4,0 (3,0; 6,0)	0,22
В-2	2,0 (0,5; 4,0)**	3,0 (2,0; 4,0)	0,02
В-6	1,2 (0,7; 2,0)**	2,0 (1,0; 3,0)*	0,02

Примечание. Данные представлены в виде медианы (25-й перцентиль; 75-й перцентиль).* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ при сравнении с данными визита В-0.

Таблица 3. Кратность приема НКД в различные периоды исследования

Визит	Группа		p
	никорандил	плацебо	
В-0	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 4,0)	0,99
В-2	1,0 (0,0; 1,0)**	1,0 (0,0; 2,0)*	0,20
В-6	1,0 (0,0; 1,0)**	1,0 (0,0; 2,0)	0,07

Примечание. * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$ при сравнении с данными визита В-0. НКД — нитраты короткого действия.

В табл. 4 представлены НЯ, зарегистрированные в ходе исследования. НЯ отмечены у 17 (14,2%) пациентов: у 10 (16,4%) пациентов из 61, принимавшего никорандил, и у 7 (11,9%) из 59, принимавших плацебо, различия между группами статистически не значимы ($\chi^2 = 0,51$; $p > 0,05$). Общее количество НЯ между группами пациентов, принимавших никорандил ($n=15$) или плацебо ($n=8$), достоверно не различалось ($\chi^2 = 2,34$; $p > 0,05$). Из зарегистрированных НЯ только одно было расценено как серьезное (пароксизм фибрилляции предсердий), которое возникло у пациента в группе плацебо, остальные НЯ отнесены к категории легкой и средней степени тяжести. В связи с развитием НЯ прекратили участие в исследовании 3 пациента: 2 из-за сильной головной боли на фоне приема никорандила и 1 из-за головной боли на фоне приема плацебо.

Таблица 4. НЯ, зарегистрированные в ходе исследования

Вид НЯ	Плацебо	Никорандил
Головная боль	2 [§]	6 [#]
Перебои в работе сердца/сердцебиение	2	1
Покраснение лица	—	1
Слабость/гипотензия	—	2
Учащение приступов стенокардии	1	2
Головокружение	—	1
ОРЗ	2	—
Зуд около глаз	—	1
Усиление болей в голеностопных суставах	—	1
Пароксизм фибрилляции предсердий	1*	—
Всего	8	15

Примечание. * — нежелательное явление — НЯ, расцененное как серьезное; # — головные боли носили интенсивный характер у 2 пациентов и стали причиной их выбывания; § — головная боль стала причиной выбывания 1 пациента. ОРЗ — острое респираторное заболевание.

Обсуждение

Исследование КВАЗАР проведено по строгому с позиций доказательной медицины протоколу: оно выполнено с помо-

щью рандомизированного двойного слепого контролируемого метода, плацебо полностью соответствовало по внешнему виду активному препарату. Оценка результата рандомизации показала полную сопоставимость сформированных двух групп пациентов: активного лечения (группа никорандила) и контрольной (группа плацебо). Все это дало право рассматривать полученные результаты как надежные, а выявленные в ходе исследования различия между группами отнести за счет эффекта изучаемого препарата — никорандила (кордник, компания ПИК-ФАРМА).

Следует учитывать, что по этическим соображениям мы не имели возможности оценивать эффект монотерапии никорандилом, поэтому эффект этого препарат оценивался на фоне достаточно мощной антиангинальной терапии высокими дозами β -адреноблокатора метопролола тартрата.

В исследовании КВАЗАР были применены основные современные методы, позволяющие оценить клиническое и антиангинальное действие препарата: регистрация приступов стенокардии и потребления НКД, ПДФН, позволяющая объективно оценить переносимость большим физической нагрузки и возникающую во время нее ишемию миокарда, а также оценка качества жизни больного. Данные о влиянии никорандила на переносимость физических нагрузок и качество жизни будут отражены в последующих публикациях.

Приводимые в настоящей статье данные подтверждают наличие у никорандила отчетливого антиангинального эффекта, доказанного в проводившихся ранее исследованиях [5—7, 13—15]. Этот эффект проявился достоверным уменьшением количества приступов стенокардии и снижением потребности в применении НКД — основных показателей, отражающих антиангинальное действие лекарственного препарата.

Не менее важно, что пациенты хорошо переносили прием никорандила. Несмотря на определенное сходство механизма действия никорандила с нитратами [16], он относительно редко вызывал столь характерный для нитратов побочный эффект, как головная боль, значительно ограничивающий использование препаратов этой группы [17].

Таким образом, исследование КВАЗАР еще раз продемонстрировало наличие у никорандила отчетливого антиангинального действия. Добавляемый к стандартной терапии стабильной ИБС, этот препарат может существенно повысить ее эффективность. Данные ранее проводившихся крупных исследований, изучавших влияние никорандила на исходы болезни [8, 9, 18, 19], дают право предположить, что добавление этого препарата к стандартной терапии позволяет надеяться и на улучшение отдаленных исходов заболевания.

Список участников исследования КВАЗАР

Оганов Р.Г. — научный руководитель, Беленков Ю.Н. — научный руководитель, Карпов Ю.А. — научный руководитель, Марцевич С.Ю. — научный координатор, Андреев Е.Ю., Воронина В.П., Глечян А.М., Дмитриева Н.А., Загребельный А.В., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Мясников Р.П., Павлунина Т.О., Толпыгина С.Н., Сидоренко Б.А., Бугримова М.А., Иосава И.К., Прошлякова И.В., Червякова О.Г., Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Козлова Н.В., Барт Б.Я., Михайлусова М.П., Рунихина Н.К., Глезер М.Г., Новикова М.В., Привалова Е.В., Данилогорская Б.А., Железных Е.А., Жукова А.В., Морозова Т.В., Вартанова О.А., Дурнецова О.С., Соболева Г.Н., Карпова И.Е. (Москва); Поздняков Ю.М., Белоносова С.В., Уринский А.М. (Московская область, г. Жуковский); Гинзбург М.Л. (Московская область, г. Люберцы); Нифонтов Е.М., Бутомо М.И., Бороздюля М.Э., Березина А.В., Черепихина А.Д., Шихалиев Д.Р. (Санкт-Петербург); Дупляков Д.В., Соснова Ю.Г. (Самара).

Сведения об авторах:**ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва**

Деев А.Д. – к.физ.-мат.н, руков. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний.

Отдел профилактической фармакотерапии

Марцевич С.Ю. – д.м.н., проф., руков. отдела.

Кутишенко Н.П. – д.м.н., зав. лабораторией фармакоэпидемиологических исследований.

E-mail: smartsevich@gnicpm.ru

Information about the author:**National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia**

Sergey Y. Martsevich – MD, professor.

E-mail: smartsevich@gnicpm.ru

Литература/REFERENCES

- Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Anichkov D.A., Belolopetskaya V.G. et al. National recommendations on rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009; 8(6): Suppl.4: 2–56. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Аничков Д.А., Белолипецкая В.Г. и др. Национальные рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8(6); Прил.4:2–56).
- The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949–3003.
- Fox K., Ford I., Steg P.G. et al.; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371(12):1091–1099.
- Belsey J., Savelieva I., Mugelli A., Camm A.J. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22(7): 837–848.
- Kinoshita M., Sakai K. Pharmacology and Therapeutic Effects of Nicorandil. *Cardiovasc. Drugs and Therapy* 1990;4:1075–1088.
- Zhu W.L., Shan Y.D., Guo J.X. et al. Double-blind, multicenter, active-controlled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally administered nicorandil in patients with stable angina pectoris in China. *Circ J* 2007;71(6):826–833.
- Witchitz S., Darmon J.Y. Nicorandil safety in the long-term treatment of coronary heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; Suppl 2:237–243.
- IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269–1275.
- IONA Study Group. Determinants of coronary events in patients with stable angina: results from the impact of nicorandil in angina study. *Am Heart J* 2005;150(4):689.
- Archbold A. Comparison between National Institute for Health and Care Excellence (NICE) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the diagnosis and management of stable angina: implications for clinical practice. *Open Heart* 2016;3(1): Published online 2016 Jun 10.
- ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:159–168.
- Martsevich S.Yu., Zagrebely A.V., Kutishenko N.P., Koltunov I.E., Vygodin V.A. Transient Myocardial Ischemia in Patients with Chronic Ischemic Heart Disease: Comparison of Various Clinical Symptoms and Methods of Detection. *Kardiologiya* 2000;40(11):9–12. Russian (Марцевич С.Ю., Загребельный А.В., Кутишенко Н.П., Колтунов И.Е., Выгодин В.А. Преходящая ишемия миокарда у больных хронической ишемической болезнью сердца: сравнение различных признаков и методов выявления. *Кардиология* 2000;40(11):9–12).
- Guermonez J.L., Blin P., Peterlongo F. A double-blind comparison of the long-term efficacy of a potassium channel opener and a calcium antagonist in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1993;14Suppl B:30–34.
- Di Somma S., Liguori V., Petitto M. et al. A double-blind comparison of nicorandil and metoprolol in stable effort angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7:119–123.
- Ulvenstam G., Diderholm E., Frithz G. et al. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil compared with nifedipine in patients with angina pectoris and coronary heart disease: a double-blind, randomized, multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20 Suppl.3:S67–S73.
- Krumenacker M., Roland E. Clinical profile of nicorandil: an overview of its hemodynamic properties and therapeutic efficacy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20;Suppl 3:S93–102.
- Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Egorov V.A. et al. A comparative study of efficacy and tolerability of antianginal drugs of different groups — nitrovasodilator (isosorbide-5-mononitrate sustained release) and beta-blocker with vasodilating action (nebivolol) — in patients with stable angina. *Rational Pharmacother Card* 2011;7(5):555–560. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Егоров В.А. и др. Сравнительное исследование эффективности и переносимости антиангинальных препаратов различных групп — нитроvasодилатора (изосорбида-5-моонитрат пролонгированного действия) и бета-блокатора с вазодилатирующим действием (небиволол). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2011;7(5):555–560).
- Kitakaze M., Asakura M., Kim J. et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet* 2007;370(9597):1483–1493.
- Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study Investigators. Current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan. *Circ J* 2006;70(10):1256–1262.

Поступила 02.06.16 (Received 02.06.16)

Хронотерапевтические аспекты эффективности азилсартана медоксомила в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.35-40>

В.В. СКИБИЦКИЙ, А.В. ФЕНДРИКОВА, Д.В. СИРОТЕНКО, А.В. СКИБИЦКИЙ

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, кафедра госпитальной терапии, Краснодар, Россия

Контактная информация: Фендрикова А.В. E-mail: alexandra2310@rambler.ru

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности применения различных режимов дозирования в течение суток (утром или перед сном) комбинированной терапии, включающей азилсартана медоксомила, у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и метаболическим синдромом (МС). **Материал и методы.** В исследование включены 60 пациентов с неконтролируемой АГ и МС, медиана возраста 59 (54–65) лет. Больные были рандомизированы методом случайных чисел в 2 группы: пациенты 1-й группы ($n=30$) получали азилсартана медоксомила 40 мг/сут и индапамид-ретард 1,5 мг/сут утром; пациенты 2-й группы ($n=30$) — азилсартана медоксомила 40 мг вечером и индапамид-ретард 1,5 мг утром. Всем пациентам исходно, через 4 и 12 нед оценивали уровни офисного артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений; исходно и через 12 нед проводили суточное мониторирование АД (СМАД). Оценивали основные показатели суточного профиля АД, а также центрального аортального давления (ЦАД) и жесткости сосудистой стенки: систолическое (САД), диастолическое (ДАД) и среднее АД в аорте, индекс аугментации в аорте, скорость распространения пульсовой волны в аорте, индекс аугментации. **Результаты.** Независимо от использованного режима назначения азилсартана в составе комбинированной терапии уже через 4 нед регистрировалось достоверное ($p<0,05$) снижение САД и ДАД. Через 12 нед наблюдения целевой уровень АД был зафиксирован у 27 (90%) больных 1-й группы и 29 (96,7%) — 2-й группы. По результатам СМАД через 12 нед терапии в обеих группах отмечалось статистически значимое ($p<0,05$) улучшение всех исследуемых параметров. Вместе с тем позитивные изменения таких показателей, как индекс времени гипертензии в дневные и ночные часы, САД, ДАД и вариабельность АД ночью, время утреннего подъема САД, а также скорость утреннего подъема САД и ДАД были более выражены при применении азилсартана медоксомила перед сном по сравнению с утренним приемом. Применение обоих вариантов терапии обеспечивало достоверное ($p<0,05$) увеличение числа пациентов с профилем диппер и уменьшение — с типом суточной кривой нон-диппер. Независимо от времени приема препаратов в обеих группах больных отмечено статистически значимое ($p<0,05$) и сопоставимое улучшение показателей ЦАД и жесткости сосудистой стенки. **Заключение.** При сочетании АГ с МС использование азилсартана в составе комбинированной фармакотерапии обеспечивало достижение целевых уровней АД у большинства пациентов, достоверное улучшение основных показателей СМАД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки, а также нормализацию суточного профиля АД у большинства больных независимо от режима дозирования в течение суток. Вместе с тем применение комбинации индапамид-ретард утром и азилсартана медоксомила непосредственно перед сном сопровождалось достоверно более выраженными позитивными изменениями большинства показателей СМАД, особенно в ночные часы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, хронофармакотерапия, азилсартана медоксомила.

Hronotherapy Aspects of Efficiency Azilsartan Medoxomil in Combination Therapy in Patients With Hypertension and Metabolic Syndrome

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.35-40>

V.V. SKIBITSKIY, A.V. FENDRIKOVA, D.V. SIROTENKO, A.V. SKIBITSKIY

Kuban State Medical University, Hospital Therapy Department, Krasnodar, Russia

Contact information: Fendrikova A.V. E-mail: alexandra2310@rambler.ru

Objective. Determination of the effectiveness and safety of different dosing regimens during the day (in the morning or at bedtime) combination therapy including azilsartan medoxomil in patients with essential hypertension and metabolic syndrome (MS). **Design and methods.** The study included 60 patients with uncontrolled hypertension and MS (age median — 59 (54–65) years). Patients were randomized in two groups: group 1 ($n=30$) received azilsartan medoxomil 40 mg/day, and indapamide retard 1,5 mg/day in the morning; group 2 ($n=30$) — azilsartan medoxomil 40 mg at bedtime and indapamide retard 1,5 mg in the morning. All patients at baseline, and after 4 and 12 weeks assessed levels of office blood pressure (BP), heart rate (HR); at baseline and after 12 weeks was conducted ambulatory BP monitoring (ABPM). Evaluated the main indicators of circadian blood pressure profile, as well as the central aortic pressure (CAP) and the rigidity of the vascular wall: systolic, diastolic, and mean arterial pressure in the aorta, aortic augmentation index, pulse wave velocity in the aorta, the augmentation index. Study results were processed using the program Statistica 6.1 by methods nonparametric statistics. **Results.** Regardless of the regimen used azilsartan destination as part of combination therapy after 4 weeks showed a significant ($p<0,05$) reduction in SBP and DBP. After 12 weeks of observation target blood pressure was recorded 27 (90%) patients of group 1 and 29 (96.7%) — group 2. As a result of ABPM after 12 weeks of treatment in both groups showed a statistically significant ($p<0,05$) improvement in all parameters investigated. However, positive changes such indicators as an index time of hypertension in the day and night hours, SBP, DBP, and BP variability during the night, the morning rise of systolic as well as the speed of morning rise in SBP and DBP were more pronounced in the appointment azilsartan medoxomil at bedtime compared to morning reception. The use of both treatment regimens provided significant ($p<0,05$) increase frequency registration profile dippear and reduction — non-dipper. Importantly, irrespective of the time of taking the drugs in both groups occurred significant ($p<0,05$), and a comparable improvement in rigidity and CAP vascular wall. **Conclusion.** When combined with essential hypertension and MS azilsartana use of combination drug therapy provided achievement of the target values of blood pressure in the majority of patients, a significant improvement in the main indicators of ABPM, CAP, and the rigidity of the vascular wall, as well as the normalization of daily profile of blood pressure in the majority of patients, regardless of dosing regimen during the day. However, the

combination of indapamide retard morning — azilsartan medoxomil at bedtime accompanied by a significantly greater positive changes most ABPM parameters, especially at night.

Key words: essential hypertension; metabolic syndrome; chronopharmacotherapy; azilsartan medoxomil.

В настоящее время одну из ключевых позиций в лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ) занимают препараты, нивелирующие неблагоприятные эффекты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в частности блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Широкое применение препаратов этого класса обусловлено не только собственно антигипертензивным эффектом, но и продемонстрированной в крупных рандомизированных клинических исследованиях способностью обеспечивать регресс поражения органов-мишеней и улучшение прогноза у пациентов различных категорий. Важно и то, что БРА не только не оказывают неблагоприятного влияния на метаболический профиль больных, но и увеличивают чувствительность периферических тканей к инсулину, снижают концентрацию атерогенных липидов, т.е. обеспечивают позитивное влияние на углеводный и липидный обмен [1, 2]. Совокупность этих эффектов делает препараты данного класса привлекательными для лечения больных АГ с метаболическим синдромом (МС), предиабетом и сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Несмотря на многочисленные исследования с БРА, интерес к данному классу и отдельным его представителям не ослабевает. Более того, число представителей данного класса препаратов растет. Так, относительно недавно в России зарегистрирован и в настоящее время активно используется азилсартана медоксомил (эдарби, «Takeda»). Азилсартана медоксомил обеспечивает достаточно быстрый (в течение 2 нед) и клинически значимый антигипертензивный эффект, обладает позитивными метаболическими свойствами, а также хорошо переносится пациентами [3–5].

Вместе с тем органопротективные эффекты азилсартана медоксомила к настоящему времени изучены недостаточно. Более того, в последнее десятилетие большое внимание уделяется способности антигипертензивных препаратов не только снижать артериальное давление (АД) в плечевой артерии, но и обеспечивать позитивное влияние на центральное аортальное давление (ЦАД), а также тесно ассоциированные с ним показатели жесткости сосудистой стенки. Влияние азилсартана медоксомила на жесткость сосудистой стенки и ЦАД не исследовано.

Среди исследователей и клиницистов активно дискутируется возможность повышения эффективности терапии АГ за счет назначения препаратов, особенно блокаторов РААС, непосредственно перед сном. В то же время однозначного ответа на вопрос: «Когда лучше назначить ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или БРА — утром или вечером?» пока не получено.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения различных режимов дозирования в течение суток (утром или перед сном) комбинированной терапии, включающей азилсартана медоксомил, у пациентов с АГ и МС.

Материал и методы

В исследование были включены 60 пациентов с АГ и МС, медиана возраста 59 (54–65) лет.

Критериями включения в исследование являлись: 1) АГ 1–2-й степени, неконтролируемая на фоне любой предшествующей антигипертензивной терапии, включая моно- или комбинированную терапию; 2) МС [6]; 3) подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании.

Не включались больные, соответствующие хотя бы одному из критериев: суточный профиль АД овер-диппер; клинически проявляющиеся формы ишемической болезни сердца; перенесенные инфаркт миокарда и/или острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 мес до включения в исследование; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса (NYHA); сложные нарушения ритма и проводимости; симптоматическая АГ; тяжелые соматические или психические заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз и низкую приверженность терапии; непереносимость или противопоказания к назначению БРА. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение
Мужчины/женщины	28/32
Возраст, годы	59 (54–65)
ИМТ, кг/м ²	31,1 (30,4–33,9)
ОТ, см	99 (93–101)
Длительность АГ, годы	9 (5–11)
Дислипидемии	60 (100)
Нарушения углеводного обмена	60 (100)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; АГ — артериальная гипертензия.

Рандомизация больных проводилась методом случайных чисел, в результате были сформированы 2 группы: пациенты 1-й группы ($n=30$) получали комбинированную терапию, включавшую азилсартана медоксомил (эдарби, «Takeda») 40 мг/сут и индапамид-ретард (арифон ретард, «Servier») 1,5 мг/сут, оба препарата назначались утром; пациенты 2-й группы ($n=30$) получали азилсартана медоксомил (эдарби, «Takeda») 40 мг вечером и индапамид-ретард (арифон ретард, «Servier») 1,5 мг утром.

Эффективность терапии оценивали через 4 нед, и при регистрации АД выше целевого уровня (<140/90 мм рт.ст.) дозу азилсартана удваивали. В целом длительность наблюдения составила 12 нед.

Всем пациентам исходно, через 4 и 12 нед оценивали уровень офисного АД (трехкратно за визит), частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также переносимость терапии и наличие нежелательных явлений.

Кроме того, всем больным исходно и через 12 нед проводили суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием аппаратного комплекса VPLab Vasotens. Оценивали основные показатели суточного профиля АД: систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД в дневные и ночные часы, индекс времени (ИВ) гипертонии днем и ночью, вариабельность САД и ДАД днем и ночью, величину (ВУП) и скорость (СУП) утреннего подъема САД и ДАД. Кроме того, анализировали основные показатели ЦАД: САД в аорте, ДАД в аорте, среднее АД в аорте, индекс аугментации в аорте (АIх_{ао}), а также параметры, характеризующие жесткость сосудистой стенки: скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV_{ао}), индекс аугментации (АIх).

Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 6.1. Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами. Сравнение выборок по количественным показателям производили с помощью критерия U Манна—Уитни (для двух независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп), по качественным — построение таблиц сопряженности и их анализ с применением критерия χ^2 в модификации Пирсона. Исходно установленный уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

На момент включения в исследование пациенты сформированных групп статистически значимо не различались по уровням САД, ДАД и ЧСС. Применение обоих режимов дозирования комбинированной антигипертензивной терапии обеспечивало достоверное снижение САД, ДАД и ЧСС уже через 4 нед терапии, и данная тенденция сохранялась до 12-й недели (табл. 2). Межгрупповые сравнения динамики этих показателей статистически значимых различий не выявили. Следует отметить, что увеличение дозы азилсартана медоксомила до 80 мг через 4 нед потребовалось сопоставимому количеству пациентов 1-й и 2-й групп: 14 (46,7%) и 13 (43,3%) соответственно.

Таблица 2. Динамика САД и ДАД в группах наблюдения через 4 и 12 нед терапии

Показатель	До начала терапии	Через 4 нед	Через 12 нед
1-я группа (прием азилсартана медоксомила и индапамида-ретард утром)			
САД, мм рт.ст.	152,5 (146; 157)	139 (136; 141)*	133,5 (129,5; 136)*
ДАД, мм рт.ст.	98 (96; 102)	86,5 (82; 88,5)*	81,5 (78; 84)*
ЧСС, уд/мин	77 (73,5; 81)	68 (65; 72)*	70 (66; 74)*
2-я группа (прием индапамида-ретард утром, азилсартана медоксомила перед сном)			
САД, мм рт.ст.	149 (147; 155,5)	138 (134; 139,5)*	130 (128; 134,5)*
ДАД, мм рт.ст.	97 (95; 100)	85 (82; 87)*	79 (76; 83,5)*
ЧСС, уд/мин	76 (74; 82)	70 (65; 73)*	68,5 (65; 72)*

Примечание. * — $p < 0,01$ — для различий по сравнению с исходными значениями. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Анализ результатов СМАД продемонстрировал достоверное уменьшение всех изучаемых параметров независимо от режима приема компонентов комбинированной антигипертензивной терапии (табл. 3). Тем не менее, позитивные изменения таких прогностически важных показателей, как индекс времени гипертонии в дневные и ночные часы, САД, ДАД и вариабельность АД ночью, ВУП САД, а также СУП САД и ДАД были более выражены при назначении азилсартана медоксомила перед сном по сравнению с утренним приемом.

Улучшение показателей СМАД сопровождалось нормализацией суточных колебаний АД в обеих группах, что проявилось статистически значимым увеличением количества пациентов с оптимальным (физиологическим) профилем диппер (см. рисунок). На этом фоне вполне закономерно регистрировалось достоверное уменьшение числа больных с профилем нон-диппер. Следует отметить, что изменения количества пациентов с данными вариантами суточной кривой АД в группах утреннего и вечернего приема азилсартана медоксомила оказались сопоставимыми.

Важным разделом нашего исследования являлась оценка изменений показателей ЦАД и жесткости сосудистой стенки в зависимости от используемого режима приема БРА в составе комбинированной терапии.

Через 12 мес наблюдения в обеих группах больных отмечалась достоверная позитивная динамика как систолического, диастолического и среднего давления в аорте, АIх_{ао}, так и параметров сосудистой жесткости: скорости распространения пульсовой волны и АIх (табл. 4). Следует отметить, что степень позитивных изменений этих показателей оказалась сопоставимой при назначении азилсартана медоксомила в утренние часы и перед сном.

Оба режима назначения комбинированной антигипертензивной терапии хорошо переносились пациентами, а выявленные побочные эффекты (слабость в начале наблюдения у 2 пациентов) купировались самостоятельно и не потребовали отмены лечения.

Таким образом, при сочетании АГ и МС применение азилсартана медоксомила как утром, так и перед сном в составе комбинированной терапии обеспечивало значимый антигипертензивный эффект, который проявлялся не только в достижении целевых значений АД у большинства пациентов обеих групп, но в значимой позитивной динамике показателей СМАД, нормализации суточного профиля АД, а также, что крайне важно в прогностическом отношении, в улучшении показателей, характеризующих ЦАД и жесткость сосудистой стенки. Вместе с тем отмечалось существенное преимущество назначения азилсартана медоксомила перед сном по сравнению с утренним приемом в отношении улучшения большинства прогностически значимых параметров СМАД.

Обсуждение

Эффективность применения антигипертензивных препаратов в разное время суток — достаточно интересный и актуальный как с научной, так и клинической точек зрения вопрос. Вместе с тем подбор необходимого конкретному пациенту режима приема препарата носит, как правило, эмпирический характер, поскольку хронотерапевтические аспекты лечения кардиоваскулярных заболеваний, в частности АГ, практически не разработаны. В этой связи результаты нашего исследования

могут в определенной степени способствовать повышению эффективности терапии АГ у пациентов с МС.

В целом, на фоне использования комбинированной терапии, включающей тиазидоподобный диуретик индапамид-ретард и БРА азилсартана медоксомил, у больных с АГ и МС регистрировался значимый антигипертензивный эффект. Такой результат вполне ожидаем и объясняется эффективностью каждого из компонентов комбинации. Как известно, индапамид-ретард обеспечивает стабильный антигипертензивный эффект на протяжении 24 ч [7]. Вместе с тем нельзя не отметить, что азилсартана медоксомил является одним из самых «мощных» представителей класса БРА. Азилсартана медоксомил выгодно отличается от других сартанов наличием прочной связи с

рецепторами к ангиотензину I типа и медленной скоростью диссоциации от этих рецепторов, что было продемонстрировано в исследованиях *in vitro* [8]. В результате на фоне терапии азилсартаном медоксомилом отмечается выраженный и длительный антигипертензивный эффект. Вероятно, именно этим обусловлены достижение целевого уровня АД у сопоставимого количества больных и достоверная позитивная динамика показателей СМАД, наблюдающиеся в нашем исследовании как при утреннем, так и вечернем приеме азилсартана медоксомила.

В то же время более значимое улучшение большинства параметров СМАД в случае назначения азилсартана медоксомила перед сном нельзя объяснить только собственно антигипер-

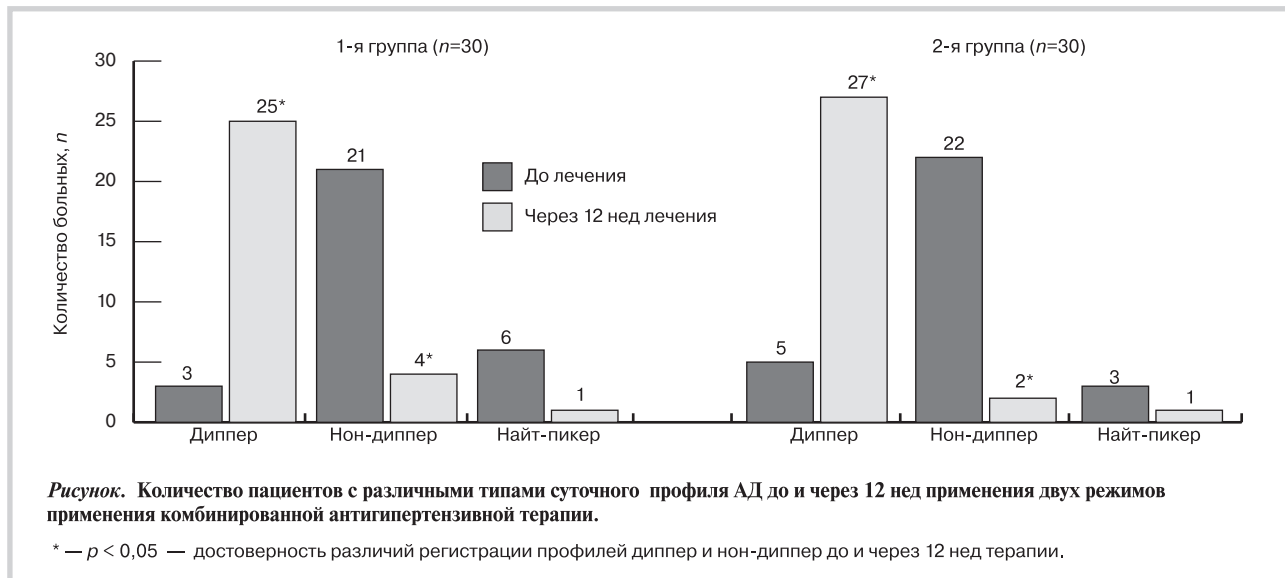


Таблица 3. Изменение основных показателей СМАД в группах пациентов на фоне применения двух режимов комбинированной терапии

Показатели СМАД	1-я группа, n=30			2-я группа, n=30			$p\Delta_{1-2}$
	до начала терапии	через 12 нед	$\Delta 1\%$	до начала терапии	через 12 нед	$\Delta 2\%$	
САДд, мм рт.ст.	145,5 (143–150)	126,5 (123–131,5)	-12,3*	147 (142–154)	125,5 (122–130)	-13,6*	нд
ДАДд, мм рт.ст.	87 (85,5–96)	79 (76–84)	-10,2*	88 (85–98,5)	77,5 (75–85,5)	-11,4*	нд
ИВ САДд, %	41 (37–44)	23,5 (21–25,5)	-40,7*	43 (40–46,5)	13,5 (9–15,5)	-67,8*	<0,05
ИВ ДАДд, %	43 (40–47)	25 (21–29)	-41,2*	38,5 (35–41)	11 (9–14)	-70,3*	<0,05
ВАР САДд, мм рт.ст.	19 (16–21)	13,5 (11–15)	-27,8*	17 (15–19,5)	12 (10,5–14)	-28,2*	нд
ВАР ДАДд, мм рт.ст.	16,5 (13–17,5)	13 (10,5–14)	-20,4*	15 (12–17)	12 (10–14,5)	-20,1*	нд
САДн, мм рт.ст.	131 (126–134)	116 (111,5–119)	-10,9*	128,5 (126–132)	109 (102–111)	-16,4*	<0,05
ДАДн, мм рт.ст.	80,5 (78–82)	73 (71–76)	-8,9*	79 (77–81,5)	67,5 (64–69,5)	-14,2*	<0,05
ИВ САДн, %	49 (45–51)	27,5 (25–30)	-43,2*	47,5 (45–52)	16 (14–19)	-66,0*	<0,05
ИВ ДАДн, %	46,5 (44–48)	29 (26–31)	-37,2*	45,5 (44–50)	21 (18–23)	-52,9*	<0,05
ВАР САДн, мм рт.ст.	16 (13–17,5)	13,5 (11–15)	-15,3*	17 (15–20)	11,5 (10–13)	-31,8*	<0,05
ВАР ДАДн, мм рт.ст.	14,5 (13–16)	12 (11–13,5)	-17,1*	15 (13–17)	10 (7–12)	-32,7*	<0,05
ВУП САД, мм рт.ст.	45(41–47)	37,5 (35–40)	-16,2*	44 (41–47,5)	33 (30,5–36)	-24,7*	<0,05
ВУП ДАД, мм рт.ст.	41 (37–43)	35,5 (31–38)	-13,3*	38 (35–41)	32 (29–33,5)	-15,3*	нд
СУП САД, мм рт.ст./ч	25 (22–28)	20 (18–23)	-24,6*	23,5 (21–25)	17 (15–20)	-27,3*	<0,05
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	18 (16–20)	15 (12–17)	-15,9*	17 (15–20)	13 (10–15)	-22,9*	<0,05

Примечание. Здесь и в табл. 4: $\Delta 1\%$ — разница (в %) между показателями до и через 12 нед лечения в 1-й группе; $\Delta 2\%$ — разница (в %) между показателями до и через 12 нед лечения во 2-й группе; * — $p < 0,01$ — достоверность различий между показателями до и через 12 нед лечения; $p\Delta_{1-2}$ — достоверность различий степени изменения показателей СМАД через 12 нед лечения в 1-й и 2-й группах; нд — недостоверно.

Таблица 4. Изменение показателей ЦАД и жесткости сосудистой стенки в группах пациентов на фоне применения двух режимов комбинированной терапии

Показатели	1-я группа, n=30			2-я группа, n=30			$p\Delta_{1-2}$
	до начала терапии	через 12 нед	$\Delta 1\%$	до начала терапии	через 12 нед	$\Delta 2\%$	
PWV _{ao} , м/с	11,5 (10–12,5)	9 (8,5–10)	–19,7*	12 (11,5–13)	9 (8–10)	–21,7*	нд
AI _x , %	–14 (2 – (-16))	–21 ((-14)–(-23))	46,2*	–12 (4 –(-16,5))	–20,5 ((-16)–(-25))	48,9*	нд
AI _{cao} , %	26,5 (19–29,5)	16,5 (9–21)	–36,2*	24 (16–28)	14,5(8,5–19)	–38,1*	нд
САД в аорте, мм рт.ст.	123 (119–127)	110 (98–119)	–10,3*	125 (120–129)	111(96–118)	–10,9*	нд
ДАД в аорте, мм рт.ст.	85 (81–90)	75 (72–79)	–11,5*	82 (78–86)	76(70–79,5)	–7,1*	нд
АД _{ao} ср, мм рт.ст.	99 (90–103)	91 (83–96)	–7,9*	100 (96–103)	90(84–95,5)	–8,9*	нд

тензивной эффективностью используемой комбинации препаратов. Полученные нами результаты иллюстрируют некоторые хронотерапевтические механизмы функционирования нейрогуморальных систем, регулирующих АД, в частности, РААС. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что активность РААС существенно увеличивается поздней ночью и в ранние предутренние часы [9]. Именно в этот период времени повышается активность ренина плазмы крови, ангиотензина II и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [10]. Более того, к настоящему времени накоплены и клинические данные о том, что ингибиторы АПФ и некоторые БРА более эффективны в случае применения их перед сном [11, 12]. Вероятно, данная закономерность имеет место и при вечернем назначении азилсартана медоксомила, объясняя полученные нами результаты.

Вполне закономерно было бы ожидать преимущества вечернего приема азилсартана медоксомила перед утренним и в отношении улучшения показателей сосудистой жесткости и ЦАД, однако в нашем исследовании достоверной разницы на фоне применения обоих режимов комбинированной терапии не отмечалось, хотя в обеих группах регистрировались значимые позитивные изменения этих показателей. Доступных данных о возможности уменьшения жесткости сосудистой стенки и снижении ЦАД при использовании азилсартана медоксомила, в том числе в составе комбинированной терапии, нет. Вместе с тем в настоящее время эффективность антигипертензивной фармакотерапии оценивается не только по частоте достижения целевого уровня АД в плечевой артерии, но и по способности оказывать влияние на скорость распространения пульсовой волны, ЦАД и другие параметры, ассоциированные

со структурно-функциональными изменениями сосудистой стенки. Более того, сосудистая жесткость рассматривается как важный прогностический маркер, определяющий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [13, 14]. Следовательно, результаты нашего исследования могут иметь определенное клиническое значение, свидетельствуя о значительной антигипертензивной и вазопротективной эффективности комбинации, включающей азилсартана медоксомил.

Заключение

Таким образом, при сочетании артериальной гипертензии с метаболическим синдромом использование азилсартана медоксомила в составе комбинированной фармакотерапии обеспечивало достижение целевых значений артериального давления у большинства пациентов, достоверное улучшение основных показателей суточного мониторинга артериального давления, центрального аортального давления и жесткости сосудистой стенки, а также нормализацию суточного профиля артериального давления у большинства больных независимо от режима дозирования в течение суток. Вместе с тем применение комбинации «индапамид-ретард утром — азилсартана медоксомил непосредственно перед сном» сопровождалось достоверно более значимыми позитивными изменениями большинства показателей суточного мониторинга артериального давления, особенно в ночные часы. Можно полагать, что использование данных результатов в клинической практике может способствовать повышению эффективности лечения пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом.

Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Краснодар

Кафедра госпитальной терапии

Скибицкий В.В. – д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Фендрикова А.В. – к.м.н., доцент кафедры.

Сиротенко Д.В. – к.м.н., доцент кафедры.

Скибицкий А.В. – ассистент кафедры.

E-mail: alexandra2310@rambler.ru

Information about the author:

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Hospital Therapy Department

Alexandra V. Fendrikova - PhD.

E-mail: alexandra2310@rambler.ru

Литература/REFERENCES

1. Scheen A.J. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. *Drugs* 2004;64(22):2537–65.
2. Pernomian L., do Prado A.F., Gomes M.S., Pernomian L., da Silva C.H. et al. MAS receptors mediate vasoprotective and atheroprotective effects of candesartan upon the recovery of vascular angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1-7)-MAS axis functionality. *Eur J Pharmacol* 2015;764:173–88. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.07.007.
3. Sica D., White W.B., Weber M.A., Bakris G.L., Perez A. et al. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13(7):467–72. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00482.x.
4. Hye Khan M.A., Neckář J., Haines J., Imig J.D. Azilsartan improves glycemic status and reduces kidney damage in Zucker diabetic fatty rats. *Am J Hypertens* 2014 Aug;27(8):1087–95. doi: 10.1093/ajh/hpu016.
5. Petrosov S.L., Fomin V.V. Experience with azilsartana medoxomil (Edarbi) in patients with hypertension in outpatient practice. *Farmateka* 2015;9(302):51–55. Russian (Петросов С.Л., Фомин В.В. Опыт применения азилсартана медоксомила (Эдарби) у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике. *Фарматека* 2015;9(302): 51–55).
6. Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Russian recommendations. M., 2009; 2–21. Russian (Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации M., 2009;2–21).
7. Donnelly R. Clinical implications of indapamide sustained release 1,5 mg in hypertension. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37 (suppl 1): 21–32.
8. Ojima M., Igata H., Tanaka M., Sakamoto H., Kuroita T. et al. *in vitro* antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;336(3):801–8. doi: 10.1124/jpet.110.176636.
9. Smolensky M.H., Hermida R.C., Reinberg A., Sackett-Lundeen L., Portaluppi F. Circadian disruption: New clinical perspective of disease pathology and basis for chronotherapeutic intervention. *Chronobiol Int* 2016 Jun 16:1–19. [Epub ahead of print]
10. Smolensky M.H., Hermida R.C., Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. *Sleep Med Rev* 2016 Mar 2. pii: S1087-0792 (16)00019-8. doi: 10.1016/j.smrv.2016.02.003. [Epub ahead of print]
11. Hermida R.C., Calvo C., Ayala D.E., Mojón A., Rodríguez M. et al. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in elderly hypertensive subjects. *Chronobiol Int* 2005;22(4): 755–76.
12. Kuroda T., Kario K., Hoshida S., Hashimoto T., Nomura Y. et al. Effects of bedtime vs. morning administration of the long-acting lipophilic angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on morning blood pressure in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2004 Jan;27(1):15–20.
13. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2013; 34: 2159–2219.
14. Dahlof B. et al. for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumetiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.

Поступила 18.06.16 (Received 18.06.16)

Клинические и ультрасонографические особенности у женщин с гестационной артериальной гипертензией

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.41-45>

¹Н.А. КОНЫШКО, ²Т.Е. МОРОЗОВА

¹ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Смоленск; ²ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва

Контактная информация: Конышко Н.А. E-mail: Nkonyshko@yandex.ru

Цель исследования: изучить клинические и ультрасонографические параметры беременных с гестационной артериальной гипертензией (АГ). **Материал и методы.** Проведено комплексное клиническое обследование 183 амбулаторных и стационарных пациенток в возрасте от 16 до 45 лет (средний возраст $27,9 \pm 4,7$ года) с гестационной АГ. Длительность заболевания составляла $8,8 \pm 4,0$ нед, среднесуточное систолическое артериальное давление (АД) при поступлении – $150,2 \pm 4,8$ мм рт.ст., диастолическое АД – $93,1 \pm 6$ мм рт.ст. Контрольную группу составили 152 беременные женщины. **Результаты и заключение.** Развитию АГ в период беременности могут способствовать социальные, анамнестические, конституциональные параметры. При гестационной АГ возникает гипертрофия миокарда левого желудочка, последующее его ремоделирование (сферизация), гипертрофия и дилатация правого желудочка – морфологический субстрат недостаточности кровообращения. Выявлена динамика эхокардиографических структурно-геометрических параметров беременных с гестационной АГ, связанная с типом и степенью гипертензии.

Ключевые слова: гестационная артериальная гипертензия, беременные женщины, клиническая и ультразвуковая диагностика, ремоделирование миокарда.

Clinical and Ultrasonographic Characteristics of Women With Gestational Hypertension

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.41-45>

¹N.A. KONYSHKO, ²T.E. MOROSOVA

¹Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia; ²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Contact information: Konyshko N.A. E-mail: Nkonyshko@yandex.ru

We studied clinical and ultrasonographic parameters in pregnant women – 183 with and 152 without gestational arterial hypertension (GAP). Characteristics of women with GAP were as follows: age 16–45 years, mean age 27.9 ± 4.7 years, disease duration 8.8 ± 4.0 weeks, mean systolic and diastolic blood pressure at initial examination 150.2 ± 4.8 and 93.1 ± 6 mm Hg, respectively. **Results** of this study allowed us to make the following conclusions. Social, historical, constitutional parameters can contribute to the development of hypertension during pregnancy. GAP is associated with development of hypertrophy of left ventricular myocardium and its subsequent remodeling, hypertrophy and dilatation of the right ventricle, i.e. formation of morphological substrate for heart failure. Dynamics of echocardiographic structural-geometrical parameters of pregnant women with GAP is related to type and degree of hypertension.

Key words: gestational hypertension; pregnant women; clinical and ultrasound diagnosis, myocardial remodeling.

Согласно используемой в настоящее время классификации [1,2], все гипертензии беременных можно подразделить на: гестационную артериальную гипертензию (ГАГ); артериальную гипертензию (АГ), имевшуюся до беременности (гипертоническая болезнь или симптоматическая АГ); АГ, имевшуюся до беременности и сочетающуюся с ГАГ и протеинурией, и неклассифицируемую гипертензию. Диагностическими критериями ГАГ является увеличение систолического и диастолического артериального давления (АД) выше 140/90 мм рт.ст., измеренного дважды с 4–6-часовым промежутком при сроке более 20 нед гестации у женщин с нормальным уровнем АД до беременности.

Многочисленные научные изыскания уточняют патогенетические механизмы ГАГ, локальных нарушений гемодинамики в малом круге кровообращения, маточно-плацентарного кровотока [3–8]. Среди клинических и ультрасонографических диагностических маркеров упоминаются стандартный перечень факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [9], констатируется увеличение массы миокарда, дилатация полостей сердца, превалирова-

ние диастолической дисфункции [10–14]. Однако отсутствует единая модель развития гемодинамических нарушений при данной патологии. Поэтому уточнение клинических факторов, воздействующих на этапы развития ГАГ, и взаимосвязанных с последними конкретными эхокардиографических (ЭхоКГ) структурных особенностей ремоделирования миокарда представляется актуальным.

Цель исследования: изучить клинические и эхокардиографические параметры у беременных с ГАГ.

Материал и методы

Исследование проводилось на базах родильного отделения ОГБУЗ «Клиническая больница № 1», ОАО Медицинский центр «Гиней». Согласно отраслевым стандартам объемов обследования и лечения в терапии, кардиологии, акушерстве, гинекологии и перинатологии, национальным рекомендациям по диагностике и лечению АГ у беременных (2013), проведено комплексное клиническое обследование 183 амбулаторных и стационарных пациенток в возрасте от 16 до 45 лет (средний возраст $27,9 \pm 4,7$ года) с ГАГ. Длительность заболевания составляла $8,8 \pm 4,0$ нед, среднесуточное систолическое АД (САД) при поступлении – $150,2 \pm 4,8$ мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) – $93,1 \pm 6$ мм рт.ст. Контрольную

© Н.А. Конышко, Т.Е. Морозова, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologia 2016; 10: 41–45

группу составили 152 беременные женщины в аналогичном возрастном диапазоне без клиники соматической патологии и указаний на нее в анамнезе.

Критерием включения в основную группу являлись информированное согласие на участие в исследовании, наличие указанной патологии в период гестации и живого плода. Критериями исключения из исследования являлись: анамнестические данные, подтверждающие первичную или вторичную (симптоматическую) АГ, пороки сердца, сахарный диабет. Данные фиксировались в истории родов, амбулаторной карте беременной и протоколе исследования, где учитывались все сведения о беременной, плоде, результаты дополнительных методов обследования.

Оценивали социальное и семейное положение, образование, район проживания (город или сельская местность), уровень дохода. При исследовании факторов, влияющих на прогноз и учитывающихся при оценке общего (суммарного) сердечно-сосудистого риска, определялись значения САД и ДАД, индекс массы тела (ИМТ), площадь поверхности тела, семейный анамнез ранних ССЗ и ожирения, курение, физическая активность, характер питания, данные ультразвукографического исследования [2,3]. ЭхоКГ-исследование проводилось с помощью аппарата «Aloka SSD 630» в секторальном режиме с оценкой показателей, характеризующих структуру и функцию сердца, в соответствии с рекомендациями Американской и Европейской эхокардиографических ассоциаций, Европейского кардиологического общества 2012 г. [3].

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA» (версия 6.0). Для оценки качественных показателей определялись абсолютные значения и процентное соотношение величин. Для количественных параметров рассчитывали параметрические и непараметрические статистические показатели в зависимости от нормальности распределения данных проверяемой визуализацией (с построением гистограммы и наложением кривой нормального распределения). Определение статистической значимости различий величин проводилось с использованием теста Вилкоксона. Для оценки межгрупповых различий изучаемых показателей применялся факторный дисперсионный анализ. При сравнении дискретных переменных (качественных признаков) использовался критерий Пирсона. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($\mu \pm \sigma$), минимального и максимального значения (Min±Max). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования выявлено, что в основной группе преобладают женщины с систоло-диастолической АГ 1-й степени (48,1%), число наблюдаемых с систолической АГ 1-й степени, диастолической и систоло-диастолической АГ 2-й степени составило 15,9, 19,7 и 10,4% соответственно.

Частые цереброваскулярные симптомы и проявления астеновегетативного синдрома выявлены в группе беременных с ГАГ. Все наблюдаемые этой группы и 27,3% женщин группы контроля отмечали периодические головные боли, головокружение, тахикардию, одышку инспираторного типа при выраженной физической активности, слабость, повы-

шенную утомляемость, психическую истощаемость, раздражительность, расстройства сна, ладонный гипергидроз и/или повышенную потливость. Другой достаточно часто описанный симптом — тошнота и взаимосвязанные с ней рвота и гипорексия. Тошнота беспокоила 91,3% женщин основной группы, 67,1% — контрольной группы ($p=0,007$). Извращение аппетита, особые пищевые пристрастия менее характерны для беременных с соматической патологией. Снижение аппетита, особенно в I и II триместрах беременности, отмечали 45,3% наблюдаемых с ГАГ и 23,7% беременных контрольной группы ($p=0,0001$). Причем в основной группе выявлена истинная гипо- и анорексия, а в контрольной группе отказ от еды часто был связан с боязнью тошноты, рвоты и гастралгии. Периодические боли в гипогастрии в основной группе были всегда связаны с повышением АД. Следует отметить, что около половины беременных обеих групп отмечали периодические боли или неприятные ощущения в эпигастрии, часто связанные с приемом гипотензивных средств, поливитаминных препаратов, гормональных средств и других лекарственных препаратов для приема внутрь и с пристрастием к кислой и острой пище. Тошноту и рвоту нельзя считать специфичными симптомами, так как в обеих группах эти симптомы с разной периодичностью наблюдаются у всех беременных. Однако в основной группе эти симптомы чаще связаны с повышением и резким снижением уровня АД. Пастозность голеней отмечают более $\frac{2}{3}$ беременных обеих групп ($p=0,06$). Таким образом, наиболее характерными клиническими симптомами у пациенток с ГАГ являются сочетание головной боли, астеновегетативного синдрома, абдоминальных болей и диспептических симптомов, связанных с динамикой АД.

Анализ распространенности некоторых ФР ССЗ среди наблюдаемых выявил общую тенденцию к гиподинамии у всех женщин вне зависимости от срока гестации, до и после нее. Так, в группе контроля доля лиц с низкой и средней степенью физической активности составляла 41,4 и 56,6% соответственно. В группе беременных с ГАГ преобладали женщины с низкой степенью физической активности (55,7%). Регулярные аэробные упражнения оказывают существенное полезное влияние на нормализацию АД, липопротеиновый профиль, метаболизм углеводов и нейрогормональный статус у беременных пациенток с АГ. Некоторые исследователи объясняют данный эффект эндотелийзависимой вазодилатацией коронарных, почечных сосудов и артерий предплечья, индуцированной повышением уровня оксида азота (NO). Окисленные липопротеиды высокой плотности препятствуют образованию и инактивации NO [9]. Незначительная разница в количестве некурящих женщин: 61,8% в контрольной группе против 57,4% в основной группе. Активных курильщиц в группе пациенток с ГАГ — 22,4%, в контрольной группе — 15,8%. Состоящих в официальном браке достоверно больше в контрольной группе (81,8%), замужних женщин среди пациенток с ГАГ — 51,8%, предпочитают неофициальные отношения 35,7% пациенток с ГАГ ($p=0,007$). Группа пациенток с ГАГ сопоставима по уровню дохода с контрольной. Согласно данным литературы, социально-демографические факторы влияют на формирование соматической патологии женщин в период беременности. АГ и ожирение встречаются в 3–5 раз чаще среди групп населения с более низкими доходами и уровнем образования. Хроническое воз-

действие стресса при социальной дезадаптации беременных достоверно коррелирует с повышением АД и снижением перфузии внутренних органов. Механизмы, объясняющие альтерацию, — сосудистая дисфункция, увеличение периферического сосудистого сопротивления и нарушение кардиоренального взаимодействия [10].

Данные акушерско-гинекологического анамнеза: в группе беременных с ГАГ масса тела новорожденных достоверно не отличалась ($3677,4 \pm 426,2$ г) от контрольной группы ($3597,7 \pm 317,8$ г), примерно равное количество наблюдаемых имело крупный плод (15,8 и 14,4% соответственно), повторные беременности (27,9 и 26,3% соответственно) и роды (21,9 и 25,7% соответственно), более 3 беременностей (27,9 и 27% соответственно). Пациентки с ГАГ отличались от женщин контрольной группы по количеству родов более 3 (5,5% против 2,6%), числу оперативных родоразрешений (20,2% против 16,4%) и осложнений послеоперационного периода (20,8% против 14,5%), что являлось скорее следствием заболевания.

Индексы массы тела ($25,7 \pm 4,4$ и $22,5 \pm 2,6$ кг/м² соответственно) до 12 нед гестации были выше в основной группе. Приверженность к несбалансированному питанию соотносится с значительным риском избыточной массы тела и жировой ткани, повышением уровней глюкозы, инсулина, триглицеридов, лептина и гипертензии у матери и плода. АГ у беременных может быть связана с гиперволемией при нарушении солевого и водного баланса и проявляться повышенным уровнем минералокортикоидных гормонов. Увеличение уровня альдостерона, синтезированного в клубочковой зоне надпочечников, соответствует уровню эндотелиальных факторов и играет роль при формировании АГ [9].

Анализ структурно-геометрических показателей сердца у пациенток (табл. 1) позволил установить наличие достоверных отличий ряда исследованных ЭхоКГ-параметров в группе беременных с ГАГ в сравнении с группой контроля. У обследованных пациенток выявлены дилатация и сферизация левого предсердия (ЛП), форма которого занимает про-

межуточное положение между нормальной эллипсоидной и гемодинамически менее выгодной конфигурацией. Диаметр ЛП и индекс сферизации (ИС) ЛП в группе пациенток с ГАГ достоверно больше, чем у беременных группы контроля ($p=0,0001$). У пациенток основной группы индекс массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) оказался достоверно выше, чем в контрольной группе ($p=0,009$), при индексации на рост и площадь поверхности тела также выявлено достоверное увеличение данных параметров в основной группе ($p=0,0001$), что свидетельствует о высокой чувствительности указанных критериев гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), особенно на стадии формирования гипертензии. Увеличение ММЛЖ при АГ беременных подтверждается в ряде исследований [11–13]. В ряде научных работ выявлено увеличение объемных (конечного систолического, диастолического, ударного и минутного объемов) и линейных параметров (толщина стенок ЛЖ) в течение нормально протекающей беременности, на фоне повышения объема циркулирующей жидкости и частоты сердечных сокращений [14]. В то же время, по данным А. Vlahović-Stipac и V. Stankić, при ГАГ объемные показатели существенно не увеличиваются [12]. Увеличение ММЛЖ происходит преимущественно за счет гипертрофии межжелудочковой перегородки (МЖП), и в меньшей степени — задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ). Однако относительная толщина стенок не превышает пороговых значений, что на фоне роста ММЛЖ и объемных показателей, преимущественно диастолического, говорит об эксцентрическом характере ГЛЖ на этапе формирования диастолической дисфункции ЛЖ.

При сравнительном анализе структурно-геометрических показателей правых отделов сердца у беременных с АГ (табл. 2) выявлено достоверное увеличение диаметра правого предсердия (ПП; 2,6) и индекса конечного диастолического размера правого желудочка (ИКДР ПЖ; 1,23, $p=0,000001$). Установлено, что толщина передней стенки правого желудочка (ТПС ПЖ) в основной группе превышала значения контрольной (0,36, $p=0,00001$), ИКДР ПЖ оставался неув-

Таблица 1. Структурно-геометрические показатели левых отделов сердца у беременных с АГ

Показатель	Группа с ГАГ (n=183)	Контрольная группа (n=152)	p
ЛП, см	3,52 (3,2–4)	3,3 (2,9–3,8)	0,001
ИС ЛП, усл. ед.	0,73 (0,63–0,79)	0,60 (0,55–0,61)	0,0001
ТМЖПд, см	0,80 (0,7–0,9)	0,67 (0,6–0,9)	0,00001
ТЗСЛЖд, см	0,80 (0,7–0,9)	0,76 (0,6–0,9)	0,000001
ТМЖПд/ТЗСЛЖд, усл. ед.	1 (0,8–1,3)	0,89 (0,75–1)	0,0001
ОТ МЖП, усл. ед.	0,35 (0,30–0,41)	0,32 (0,27–0,43)	0,0001
ОТ ЗСЛЖ, усл. ед.	0,35 (0,3–0,41)	0,36 (0,31–0,45)	0,0001
ОТС, усл. ед.	0,35 (0,31–0,41)	0,34 (0,29–0,43)	0,00001
ИКДР ЛЖ, см/м ²	2,48 (2,04–2,91)	2,39 (1,92–3,04)	0,00004
ИКСР ЛЖ, см/м ²	1,58 (1,29–2,01)	1,55 (1,24–1,97)	0,04
ИММЛЖс, г/см ²	69,67 (53,41–86,96)	51,96 (34,17–77,05)	0,00001
ИММЛЖр, г/м	79,48 (49,6–105,3)	55,70 (39,79–89,45)	0,000001
ИОМ, мл/г	0,76 (0,63–0,88)	0,88 (0,63–1,04)	0,0001

Примечание. Здесь и в табл. 2: данные представлены в виде М (Min–Max) Здесь и в табл. 2, 3: ГАГ — гестационная артериальная гипертензия; ЛП — левое предсердие; ИС — индекс сферизации; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; ОТ МЖП — относительная толщина межжелудочковой перегородки; ОТ ЗСЛЖ — относительная толщина задней стенки левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенок; ИКДР ЛЖ — индекс конечного диастолического размера левого желудочка; ИКСР ЛЖ — индекс конечного систолического размера левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ИОМ — индекс объема миокарда

Таблица 2. Структурно-геометрические показатели правых отделов сердца в группах беременных

Показатель	Группа с ГАГ (n = 183)	Контрольная группа (n = 152)	p
ПП, см	2,6 (2,1–2,9)	1,91 (1,79–2,14)	0,00001
ИКДР ПЖ, см	1,23 (1,0–1,32)	1,59 (1,17–1,88)	0,000001
ТПС ПЖ, см	0,36 (0,22–0,47)	0,32 (0,22–0,44)	0,00001

Примечание. Здесь и в табл. 3: ПП — правое предсердие; ИКДР ПЖ — индекс конечного диастолического размера правого желудочка; ТПС ПЖ — толщина передней стенки правого желудочка.

Таблица 3. Биометрические данные сердца в зависимости от типа степени ГАГ

Параметры	САГ 1 (n=29)	СДАГ 1 (n=88)	САГ 2 (n=11)	СДАГ 2 (n=55)
ЛП, см	3,51±0,12	3,5±0,11	3,55±0,14*	3,55±0,16*
ИС ЛП, усл. ед.	0,71±0,02	0,73±0,02	0,74±0,01*	0,73±0,02
ТМЖПд, см	0,8±0,07	0,8±0,008	0,82±0,03	0,81±0,03
ТЗСЛЖд, см	0,8±0,008	0,8±0,01	0,8±0,0	0,81±0,01
ТМЖПд/ТЗСЛЖд, усл. ед.	1,0±0,01	1,0±0,01	1,02±0,04*	1,01±0,03
ОТ МЖП, усл. ед.	0,35±0,01	0,346±0,013	0,35±0,011	0,347±0,01
ОТ ЗСЛЖ, усл. ед.	0,35±0,01	0,348±0,013	0,342±0,01	0,345±0,01
ОТС, усл. ед.	0,347±0,01	0,347±0,013	0,346±0,01	0,346±0,01*
ИКДР, см/м ²	2,48±0,12	2,51±0,14	2,49±0,14	2,44±0,13*
ИКСР, см/м ²	1,585±0,08	1,599±0,095	1,597±0,098*	1,56±0,09*
ИММЛЖс, г/м ²	68,25±4,17	69,82±3,81	71,09±4,0*	69,92±3,45*
ИММЛЖр, г/м ²	76,29±5,13	78,73±5,75	81,83±6,72*	81,9±6,12*
ИОМ, мл/г	0,77±0,02	0,76±0,02	0,76±0,01	0,76±0,02
МО, л	5,03±0,37	4,96±0,26	5,05±0,14	5,02±0,12
ФВ, %	65,67±2,39	65,79±2,16	65,42±1,47*	65,77±1,84
СИ, л/м ²	2,72±0,25	2,69±0,24	2,69±0,21*	2,63±0,23*
ИКДР ПЖ, см	1,22±0,04	1,23±0,03	1,25±0,02	1,23±0,03
ТПС ПЖ, см	0,361±0,03	0,358±0,02	0,362±0,03	0,354±0,02

Примечание. Данные представлены в виде М±среднеквадратическое отклонение; САГ — систолическая артериальная гипертония; СДАГ — систоло-диастолическая артериальная гипертония; 1 — 1-я степень артериальной гипертонии; 2 — 2-я степень артериальной гипертонии.
* Различия между одноименными подгруппами 1-й и 2-й степени артериальной гипертонии достоверны (p<0,05).

личным. Полученные результаты не противоречат данным литературы [11–13] и указывают на то, что у беременных с увеличением АД начальные признаки эксцентрической ГЛЖ сочетаются с увеличением ПП и концентрической гипертрофии ПЖ. Данные обстоятельства объясняют причины прогрессирующего увеличения давления и объема циркулирующей жидкости в системе малого круга кровообращения, уменьшения сократительной способности сердца вследствие формирующейся диастолической дисфункции, относительно стабильной систолической функции и медленной динамики нарушений гемоциркуляции.

В табл. 3 представлены биометрические данные сердца в зависимости от типа и степени АГ в основной группе. С утяжелением степени АГ показана тенденция увеличения диаметра ЛП и ИС ЛП, толщины МЖП, ИММЛЖ и его соотношения с антропометрическими данными. Не имеют тенденции к увеличению с утяжелением степени АГ следующие параметры: индексы конечного диастолического и систолического размеров ЛЖ, индекс объема миокарда, толщина ЗСЛЖ и относительная толщина ЗСЛЖ, ТПС ПЖ. Таким образом, при ГАГ увеличение массы миокарда происходит преимущественно за счет гипертрофии МЖП и, в меньшей степени, стенок ПЖ и ЗСЛЖ. Исходно увеличенные при первой степени объема камер сердца не имеют

тенденции к дальнейшему росту. Мы наблюдаем диссоциацию между растущим объемом циркулирующей жидкости, соответствующим индексу массы и площади поверхности тела, с одной стороны, и ограниченными компенсаторными возможностями ЛЖ, с другой, уже при 2-й степени тяжести АГ.

Выводы

1. Наиболее характерным для пациенток с гестационной гипертонией является сочетание головной боли, проявлений астеновегетативного синдрома с абдоминальными болями и диспептическими симптомами, связанными с динамикой артериального давления.

2. Развитию гестационной артериальной гипертонии могут способствовать социальные, анамнестические, конституциональные факторы риска сердечно-сосудистой патологии.

3. При гестационной артериальной гипертонии возникают эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, его ремоделирование (сферизация), концентрическая гипертрофия правого желудочка и дилатация (сферизация) правого предсердия — морфологический субстрат недостаточности кровообращения.

Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Смоленск

Конышко Н.А. – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии.

ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва

Морозова Т.Е. – д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ.

E-mail: Nkonyshko@yandex.ru

Information about the author:

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Natalia A. Konyshko – PhD.

E-mail: Nkonyshko@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2007;25:1105–1187.
2. Russian guidelines for the diagnosis and treatment of cardiovascular disease in pregnancy, 2013. *Russian cardiology journal* 2013;4(102):1.40. Russian (Российские рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2013 г. Российский кардиологический журнал 2013;4(102):1.40 с.).
3. Recommendations for structure and function heart chambers the quantification. *Russian journal of cardiology* 2012;3(95):28. Russian (Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Российский кардиологический журнал 2012;3(95):28).
4. George E.M., Granger J.P. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia. *Am. J. Hypertens.* 2011;24(9):964–969.
5. Shah T.J., Leik C.E., Walsh S.W. Neutrophil infiltration and systemic vascular inflammation in obese women. *Reprod Sci* 2010;17(2):116–124.
6. Gadonski G., LaMarca B.B., Sullivan E. Hypertension produced by reductions in uterine perfusion in the pregnant rat: role of interleukin 6. *Hypertension* 2006;48:711–716.
7. Suzuki Y., Yamamoto T. Evaluation levels of cytokines in amniotic fluid of women with intrauterine infection in early second trimester. *Fetal Diagn Ther* 2006;21(1):45–50.
8. Stepan H., Faber R. Relation between circulating angiotensin II type 1 receptor agonistic autoantibodies and soluble fms-like tyrosine kinase 1 in the pathogenesis of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2424–2427.
9. Yajnik C.S. Transmission of obesity-adiposity and related disorders from the mother to the baby. *Ann Nutr Metab* 2014;64:8–17.
10. Leeman M. Arterial hypertension in pregnancy. *Rev Med Brux* 2008;29(4):340–345.
11. Zanati Bazan S.G., Borges V.M. Disproportionate pregnancy-induced myocardial hypertrophy in women with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2013;26(6):816–821.
12. Vlahović-Stipac A., Stankić V. Left ventricular function in gestational hypertension: serial echocardiographic study. *Am J Hypertens* 2010;23(1):85–91.
13. Yuan L., Duan Y. Echocardiographic study of cardiac morphological and functional changes before and after parturition in pregnancy-induced hypertension. *Echocardiography* 2006;23(3):177–182.
14. Stryuk R.I., Bukhonkina Y.M., Sokova E.A., Nemirovsky V.B., Kosmacheva A.V., Suetova O.A. Pharmacotherapy and analysis of the course of pregnancy and perinatal outcomes in women with arterial hypertension. *Cardiology* 2009;12:29–32. Russian (Стрюк Р.И., Бухонкина Ю.М., Сокова Е.А., Немировский В.Б., Космачева А.В., Суэтова О.А. Фармакотерапия и анализ течения беременности и перинатальных исходов у женщин с артериальной гипертензией. *Кардиология* 2009;12:29–32.)

Поступила 02.04.16 (Received 02.04.16)

Гемодинамические предикторы клинического ухудшения у больных легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.46-54>

Е.В. НИКОЛАЕВА, И.А. КУРМУКОВ, Н.Н. ЮДКИНА, С.И. ГЛУХОВА, А.В. ВОЛКОВ

ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой ФАНО, Москва

Контактная информация: Волков А.В. E-mail: sandyvkl@yahoo.com

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — критическое проявление системной склеродермии (ССД) и одна из ведущих причин смерти при этом заболевании. ЛАГ при ССД характеризуется низкой выживаемостью, что служит основанием для поиска предикторов неблагоприятного прогноза. *Цель работы.* Выявить гемодинамические предикторы клинических ухудшений у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ССД. *Материал и методы.* В исследование включены 48 пациентов с ЛАГ—ССД, последовательно поступавших в клинику Института в 2004—2014 гг. Всем пациентам на момент включения в исследование проводилась катетеризация правых отделов сердца по общепринятому протоколу. Через 4—6 мес проводилась повторная катетеризация для оценки первичной эффективности терапии. В дальнейшем осуществлялось динамическое наблюдение. Клиническое ухудшение диагностировалось при уменьшении расстояния, пройденного в тесте с 6-минутной ходьбой, более чем на 15%, повышении функционального класса ЛАГ, нарастании признаков правожелудочковой недостаточности, необходимости назначения парентеральных диуретиков. Для подтверждения клинического ухудшения проводилась повторная катетеризация. Для идентификации достоверных предикторов клинического ухудшения рассчитывался относительный риск наступления события. Точки разделения показателей выявлены при построении характеристических кривых, статистическую достоверность результатов рассчитывали в анализе Каплана—Майера. *Результаты.* Из 48 пациентов со средней длительностью наблюдения 46 (23; 91) мес у 21 выявлено и подтверждено результатами катетеризации 24 клинических ухудшения. Расчет относительного риска идентифицировал ряд гемодинамических показателей, тесно связанных с развитием клинического ухудшения. ROC-анализ подтвердил значимость только для исходного давления в правом предсердии (ДПП) 6,5 мм рт.ст. (при 95% доверительном интервале — ДИ — от 0,59 до 0,89; чувствительность 71%, специфичность 63%; $p < 0,004$) и динамики его сосудистого сопротивления (ΔСС) — в –1,06 ед. Вуда (при 95% ДИ от 0,79 до 0,99; чувствительность 76%, специфичность 80%; $p < 0,0001$). Используя точки разделения как группирующий фактор при применении анализа Каплана—Майера, выявили достоверные различия во времени наступления клинического ухудшения. У пациентов с исходным ДПП менее 6,5 мм рт.ст. медиана составила 31,5 мес по сравнению с медианой 10 мес у пациентов с большим исходным ДПП ($p = 0,01$). Для ΔСС при снижении показателя более чем на 1,06 ед. Вуда медиана времени до клинического ухудшения составила 37 мес по сравнению с 17 мес в случаях, когда снижение ЛСС не отмечалось ($p = 0,009$). *Заключение.* В результате проведенного исследования были идентифицированы ключевые гемодинамические предикторы клинического ухудшения (ДПП и ΔСС) и сформулированы прогностические уровни значимых показателей (6,5 мм рт.ст. и –1,06 ед. Вуда соответственно), которые могут быть использованы для индивидуализации и оптимизации тактики лечения больных.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, катетеризация правых отделов сердца, клиническое ухудшение, прогноз, бозентан, sildenafil, iloprost.

Hemodynamic Predictors of Clinical Deterioration in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Systemic Scleroderma

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.46-54>

E.V. NIKOLAEVA, I.A. KURMUKOV, N.N. YUDKINA, S.I. GLUKHOVA, A.V. VOLKOV

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Contact information: Volkov A.V. E-mail: sandyvkl@yahoo.com

Objective: to elucidate hemodynamic predictors of clinical deterioration (CD) in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with systemic scleroderma (SSD). *Material and methods.* We included into this study 48 patients with PAH-SSD consecutively admitted in 2004—2014. At inclusion all patients underwent right heart catheterization (RHC) and thereafter were under dynamic observation. CD deterioration was diagnosed in the presence of the following: >15% decline in 6-minute walk test distance; worsening of PAH functional class; intensification of symptoms of right ventricular failure; necessity in administration of parenteral diuretics. RHC was used for confirmation of CD. Relative risk (RR) of events was calculated for identification of significant predictors of CD. Cut points were determined with the help of construction of characteristic curves, statistical significance was estimated in Kaplan—Meier analysis. *Results.* During follow-up (duration 46 [23;91] months) 21 patients had 24 CDs confirmed by RHC. Calculation of RR identified a number of hemodynamic parameters related to CD development. ROC analysis confirmed significance of initial right atrial pressure (RAP) 6.5 mm Hg (95% confidence interval [CI] 0.59–0.89, sensitivity 71%, specificity 63%, $p < 0.004$) and dynamics of pulmonary vascular resistance (ΔPVR) –1.06 Wood units (95%CI 0.79–0.99; sensitivity 76%, specificity 80%, $p < 0.0001$). Kaplan—Meier analysis revealed significant differences in times to CD (median 31.5 and 10 months in patients with RAP <6.5 and ≥6.5 mm Hg, respectively, $p = 0.01$; 37 and 17 months in patients with PVR lowering >1.06 Wood units and no PVR lowering, respectively, $p = 0.009$). *Conclusion.* We identified prognostic levels of key hemodynamic predictors of CD in patients with SSD and PAH (RAP 6.5 mm Hg, ΔPVR – 1.06 Wood units) which can be used for individualization and optimization of therapy.

Key words: pulmonary arterial hypertension; right heart catheterization; clinical deterioration; prognosis; bosentan; sildenafil; iloprost.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — критическое проявление системной склеродермии (ССД) и одна из основных причин смерти при этом заболевании [1]. Проведенные исследования установили, что при развитии этого клинического синдрома у больных ССД годовая выживаемость составляет от 50% [2–5] до 80% [6–9]. Кроме того, обнаружено, что ЛАГ, ассоциированная с ССД (ЛАГ—ССД), характеризуется относительной резистентностью к современной терапии и имеет худший прогноз, чем идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ).

При сопоставлении этих нозологических форм такие факторы, как возраст и коморбидность, не оказывали клинически значимого влияния на выживаемость [8]. Исследования, сравнивающие гемодинамические параметры, выявили, что среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) у пациентов с ИЛГ превосходили таковые в группе ЛАГ—ССД [5, 8]. В то же время выживаемость в группе ССД была существенно хуже, чем у больных ИЛГ (относительный риск — ОР 3,45 при 95% доверительном интервале — ДИ — от 1,48 до 8,06; $p=0,004$) [8]. Авторы предполагают, что увеличение частоты трансформации дисфункции миокарда в сердечную недостаточность вследствие срыва адаптационных процессов в ответ на рост резистентности легочных сосудов объясняет снижение выживаемости у больных с ЛАГ—ССД [8, 10]. В Британском регистре больных с ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (ЛАГ—СтЗСТ), включая ССД, традиционные гемодинамические параметры, такие как давление в правом предсердии (ДПП), сердечный индекс (СИ) и ЛСС, не продемонстрировали прогностической значимости, в отличие от функционального класса (ФК) и других клинических проявлений [7].

Одна из первых работ, посвященная выявлению гемодинамических предикторов выживаемости при ЛАГ—ССД, была опубликована в 2003 г. D. Mukerjee и соавт. [11], наблюдавшими 148 пациентов и указавшими, что только высокий уровень СрДЛА, ДПП и низкий СИ статистически значимо влияли на выживаемость пациентов.

В то же время А. Сапро и соавт. [12] выявили у пациентов с впервые диагностированной ЛАГ, что традиционные гемодинамические показатели, измеряемые в ходе катетеризации, не являлись достоверными предикторами прогноза. Факторами риска нежелательного исхода явились ЛСС и другие расчетные показатели: ударный индекс (УИ), емкость легочного сосудистого русла (ЛСР), а также индекс ударной работы правого желудочка — ПЖ (ИУРПЖ).

Целью нашего исследования был поиск гемодинамических предикторов клинического ухудшения на фоне адекватной терапии ЛАГ в соответствии с существующими рекомендациями [13, 14].

Материал и методы

В исследование включены 48 пациентов с ССД, госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. акад. В.А. Насоновой в период между 2004 и 2014 гг., которым во время катетеризации правых отделов сердца была диагностирована ЛАГ. Диагноз

ССД основывался на классификационных критериях ACR/EULAR [15]. Начало ЛАГ оценивалось с первых симптомов (чаще всего одышки), а также с момента постановки диагноза на основании данных катетеризации.

Пациентов со всеми другими возможными причинами развития ЛГ, в том числе хронической обструктивной болезнью легких и идиопатическим легочным фиброзом, а также поражением левых отделов сердца исключили из исследования. Пациентов исключали из исследования, если на момент верификации диагноза уже получали специфическую для ЛАГ терапию.

Во время катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии регистрировали следующие гемодинамические параметры: ДПП, систолическое, диастолическое и среднее давление в правом желудочке — ПЖ (ДПЖсис, ДПЖдиаст, ДПЖсер) и легочной артерии (ДЛасис, ДЛАдиаст и СрДЛА), давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), а также измеряли сердечный выброс (СВ) методом термодилуции.

Расчетными параметрами были ЛСС, СИ, ударный объем (УО), ударный индекс (УИ), транспульмональный градиент (ТПГ) (СрДЛА — ДЗЛА), отношение давление/поток Р/Q (СрДЛА/СВ), емкость ЛСР (УО/пульсовое ДЛА), а также ИУРПЖ (УИ · (СрДЛА — ДПП) · 0,0136).

Динамические изменения показателей характеризовали разностью последующего и исходного измерения и рассчитывали для ДПП, СрДЛА, ЛСС и СВ.

Время до клинического ухудшения определяли от момента первых симптомов, диагноза ЛАГ, а также начала специфической для ЛАГ терапии. Критериями клинического ухудшения были:

- уменьшения расстояния, пройденного в тесте с 6-минутной ходьбой (ТШХ), более чем на 15%;
- увеличение ФК ЛАГ;
- нарастание признаков правожелудочковой недостаточности;
- потребность в парентеральных диуретиках.

Все клинические ухудшения подтверждались результатами катетеризации правых отделов сердца.

Пациенты с подтвержденным диагнозом ЛАГ получали терапию согласно действующим рекомендациям [13, 14]. В качестве стартовой у 25 пациентов была терапия бозентаном, у 19 — силденафилом, у 3 — амбризентаном и у одной пациентки — матицентаном. В дальнейшем монотерапию бозентаном продолжали 15 пациентов, силденафилом 15, амбризентаном 1, матицентаном 1. Комбинированную терапию получали 16 (33%) пациентов: бозентан и силденафил — 10, силденафил и илопрост — 1, амбризентан и силденафил — 2, матицентан и силденафил — 1. Терапия тремя препаратами — бозентаном, силденафилом и илопростом — проводилась у 2 пациентов. Пациентов, прервавших терапию по любым причинам, исключали из дальнейшего наблюдения и анализа.

Анализировали следующие временные интервалы заболевания до клинического ухудшения: 1) время от первых клинических симптомов ЛАГ; 2) от момента диагноза (проведение катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии); 3) от момента начала специфической для ЛАГ терапии.

Статистическая обработка данных. Различия между группами определяли с использованием критерия Манна—Уитни. Для идентификации статистически значимых предикторов риска наступления события использовали метод отношения шансов. Точки деления показателей выявлены при построении характеристических кривых (ROC-анализ), статистическую

значимость результатов рассчитывали при анализе Каплана–Мейера. В зависимости от характера распределения значений в исследуемых группах результаты представлены в виде среднего \pm среднего квадратического отклонения или медианы (интерквартильного размаха).

Результаты

В исследование были включены 48 пациентов (41 женщина и 7 мужчин), средний возраст которых составил $49,7 \pm 13,2$ года, с длительностью ССД 181 [75; 255] мес с начала синдрома Рейно и 112 [64; 179] мес с первого синдрома неРейно. У 62,5% пациентов имелась ограниченная форма ССД — клинически неманифестный кожный синдром (кожный счет 2 [0; 22]) и антицентромерные антитела в 49% случаев. При сохраненных объемных показателях функциональных легочных тестов определялось выраженное снижение диффузной способности легких (ДСЛ): $49 \pm 13\%$ от должных значений (табл. 1).

Таблица 1. Общая характеристика больных, включенных в исследование

Признак	Значение
Возраст, годы	$49,7 \pm 13,2$
Мужчины	7
Женщины	41
Клиническая форма ССД:	
Ограниченная	30 (62,5)
Без поражения кожи	14 (29,2)
Диффузная	4 (8,3)
Функциональный класс:	
I	3 (6,3)
II	16 (33,3)
III	26 (54,2)
IV	3 (6,2)
Длительность ССД, мес:	
От начала синдрома Рейно до включения в исследование	181 (75; 255)
От начала заболевания до ЛАГ	140 (44; 213)
От начала первого неРейно-симптома	112 (64; 179)
Длительность ЛАГ, мес:	
От первых симптомов до клинического ухудшения	46 (23; 91)
От верификации диагноза до клинического ухудшения	17 (10; 41)
От начала терапии до клинического ухудшения	17 (8; 41)
ТШХ, м	348 ± 117
Кожный счет	2 (0; 22)
Аутоантитела:	
Антицентромерные антитела ($n=41$)	20 (49)
Топоизомераза-1 ($n=40$)	2 (5)
Рибонуклеопроteid ($n=41$)	13 (32)
ДНК ($n=41$)	12 (29)
Биомаркеры	
Мочевая кислота, мкмоль/л	465 ± 160
NT-proBNP ($n=26$), пг/мл	2290 (331; 5281)
Функциональные легочные тесты:	
ФЖЕЛ, %	94 ± 17
ДСЛ, %	49 ± 13
Умерли	8 (17)

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или медианы (интерквартильный размах), или среднего \pm среднего квадратического отклонения. ССД — системная склеродермия; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой; NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ДСЛ — диффузная способность легких.

На момент включения в исследование у 54,2% пациентов имелся III ФК ЛАГ. В 6,2% случаев ЛАГ была диагностирована в финальной стадии заболевания (IV ФК). Расстояние ТШХ в среднем составило 348 м. Уровень биомаркеров существенно превышал норму и составил для мочевой кислоты 465 ± 160 мкмоль/л и для N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) 2290 [331; 5281] нг/мл (см. табл. 1).

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов отмечались признаки ЛГ и правожелудочковой дисфункции (табл. 2). Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) составило 85 ± 30 мм рт.ст., ДПП 9,1 \pm 3,8 мм рт.ст., размер правого предсердия (ПП) 4,3 \pm 0,8 см и правого желудочка 4,2 \pm 0,6 см (см. табл. 2).

Таблица 2. Гемодинамическая характеристика больных, включенных в исследование

Признак	Значение
ЭхоКГ:	
левое предсердие, см	$3,4 \pm 0,6$
ПП, см	$4,3 \pm 0,8$
ПЖ, см	$4,2 \pm 0,6$
ДПП, мм рт.ст.	$9,1 \pm 3,8$
СДЛА, мм рт.ст.	85 ± 30
Гидроперикард, степень выраженности ($n=38$)	
0	19 (50)
1	10 (26)
2	3 (8)
3	6 (16)
Катетеризация:	
АДсист, мм рт.ст.	126 ± 21
АДдиаст, мм рт.ст.	81 ± 12
ЧСС, уд/мин	81 ± 11
SpO ₂ , %	96 ± 3
ДПП, мм рт.ст.	$7,6 \pm 5,1$
ДПЖсист, мм рт.ст.	$73,7 \pm 18,2$
ДПЖдиаст, мм рт.ст.	$7,5 \pm 6,2$
ДПЖср, мм рт.ст.	$27,5 \pm 13,4$
ДЛАсист, мм рт.ст.	$76,6 \pm 17,2$
ДЛАдиаст, мм рт.ст.	$33,7 \pm 9,4$
СрДЛА, мм рт.ст.	$49,9 \pm 10,7$
ДЗЛА, мм рт.ст.	$8,4 \pm 3,1$
СВ, л/мин	$4,6 \pm 1,7$
ЛСС, ед. Вуда	$10,5 \pm 5,2$
ТПГ, мм рт.ст.	$41,3 \pm 11,2$
СИ, л/мин/кг	$2,7 \pm 0,8$
R/Q, мм рт.ст.·мин/л ⁻¹	$12,2 \pm 5,6$
УО, мл/мин	$62,3 \pm 25,7$
УИ, мл/м ²	$33,8 \pm 12,6$
Емкость ЛСР, мл/мм рт.ст.	$1,52 \pm 0,87$
ИУРПЖ, мл·мм рт.ст./м ²	$19,4 \pm 8,31$
ΔДПП, мм рт.ст.	0 (–3; 4)
ΔСрДЛА, мм рт.ст.	–4 (–11; 2)
ΔЛСС, ед. Вуда	–1,43 (–3,4; 2,9)
ΔСВ, л/мин	0,3 (–0,9; 1,8)

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: ЭхоКГ — эхокардиография; ПП — правое предсердие; ПЖ — правый желудочек; ДПП — давление в ПП; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; АДсист. — систолическое артериальное давление; АДдиаст — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; SpO₂ — насыщение крови кислородом; ДПЖсист — систолическое давление в ПЖ; ДПЖдиаст — диастолическое давление в ПЖ; ДЛАсист и ДЛАдиаст — давление в легочной артерии систолическое и диастолическое; ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии; СВ — сердечный выброс; ЛСС — легочная склеродермия; СрДЛА — среднее давление в легочной артерии; ТПГ — транспульмональный градиент; УО — ударный объем; УИ — ударный индекс; ЛСР — легочное сосудистое русло; ИУРПЖ — индекс ударной работы ПЖ.

Катетеризация правых отделов сердца и ЛА подтверждала результаты ЭхоКГ и обнаружила признаки прекапиллярной ЛГ у всех включенных в исследование пациентов —

СрДЛА $49,9 \pm 10,7$ мм рт.ст., ДЗЛА — $8,4 \pm 3,1$ мм рт.ст., ЛСС — $10,5 \pm 5,2$ ед. Вуда. Кроме того, была подтверждена правожелудочковая сердечная недостаточность — ДПП составило $7,6 \pm 5,1$ мм рт.ст. (см. табл. 2)

Из 48 пациентов с медианой длительности наблюдения 46 мес от момента первых симптомов ЛАГ у 21 выявлено и подтверждено результатами катетеризации 24 случая клинических ухудшений. Как видно из рис. 1, несмотря на проводимую специфическую для ЛАГ терапию, медиана времени наступления клинического ухудшения составила 17 мес, что послужило дополнительным мотивирующим фактором проведения детального анализа неблагоприятных исходов (см. рис. 1). За время наблюдения отмечено 8 (17%) летальных исходов, связанных с прогрессированием ЛАГ и/или правожелудочковой декомпенсацией. Однако конечной точкой было решено считать время до клинического ухудшения, поскольку частота этих событий была существенно выше.

В табл. 3 представлены клинико-гемодинамические различия двух групп пациентов в зависимости от клинического ухудшения. По возрасту, характеризующим признакам основного заболевания, его продолжительности, временным интервалам заболевания до клинического ухудшения, а также некоторым гемодинамическим параметрам различий между группами выявлено не было.

Как и следовало ожидать, у пациентов с клиническим ухудшением имелся исходно более высокий ФК, чем в группе со стабильным течением заболевания. Обнаружены достоверные различия по АДсист, SpO_2 , ДПП, ДПЖдиаст (см. табл. 3). Следует отметить, что значительная часть достоверных предикторов клинического ухудшения представлены не модульными величинами гемодинамических показателей, а их динамикой (разность между результатами последовательных измерений в разных временных точках периода наблюдения). Так, Δ ДПП, Δ СрДЛА и Δ ЛСС в группе с клиническим ухудшением имели

Таблица 3. Клинико-гемодинамические различия групп пациентов, в зависимости от наступления клинического ухудшения

Параметр	Клиническое ухудшение				p
	есть		нет		
	n	M \pm σ	n	M \pm σ	
Возраст, годы	21	50,1 \pm 13,2	27	49,3 \pm 13,4	0,962
Длительность ССД, мес	21	176 \pm 134	27	183 \pm 118	0,957
ФК	24	2,9 \pm 0,6	27	2,4 \pm 0,7	0,025
Время от первых клинических симптомов, мес	24	46 (20; 85)	27	52 (39; 93)	0,583
Время от момента постановки диагноза, мес	24	19 (9; 48)	27	17 (12; 41)	0,930
Время от начала терапии, мес	24	17 (8; 46)	27	17 (12; 41)	0,771
АДсист, мм рт.ст.	14	117 \pm 23	17	134 \pm 17	0,043
АДдиаст, мм рт.ст.	14	77 \pm 12	17	84 \pm 10	0,091
ДПП, мм рт.ст.	22	9,7 \pm 6,1	26	5,7 \pm 3,1	0,021
ДПЖдиаст, мм рт.ст.	18	9,4 \pm 6,2	25	6,2 \pm 5,9	0,030
ДЛАсист, мм рт.ст.	24	80,3 \pm 14,6	27	73,3 \pm 18,9	0,178
ДЛАдиаст, мм рт.ст.	24	35,3 \pm 8,4	27	32,3 \pm 10,1	0,264
СрДЛА, мм рт.ст.	24	51,8 \pm 7,8	27	48,3 \pm 12,7	0,414
Δ ДПП, мм рт.ст.	22	2,6 \pm 7,3	20	-1,3 \pm 1,9	0,012
Δ СрДЛА, мм рт.ст.	22	0,9 \pm 9,3	20	-8,8 \pm 7,7	0,0007
Δ СВ, мм рт.ст.	20	-0,21 \pm 1,41	22	1,0 \pm 1,40	0,005
SpO_2	17	93,7 \pm 4,4	26	96,7 \pm 2,3	0,017
СИ	19	2,5 \pm 0,8	25	2,8 \pm 0,9	0,130
УО	15	55,6 \pm 18,8	24	66,5 \pm 28,7	0,270
УИ	22	30,0 \pm 10,5	26	36,9 \pm 13,4	0,066
ЛСС, ед. Вуда	22	11,0 \pm 4,2	26	10,0 \pm 5,9	0,253
Δ ЛСС, ед. Вуда	21	2,13 \pm 3,39	20	-4,73 \pm 5,23	0,0000
ТПГ	23	44,2 \pm 7,7	26	38,9 \pm 13,2	0,171
RQ	22	13,4 \pm 5,2	26	11,2 \pm 5,7	0,123
Емкость ЛСР	15	1,2 \pm 0,7	23	1,7 \pm 0,9	0,153
ИУРПЖ	20	17,8 \pm 7,0	25	20,7 \pm 8,8	0,261

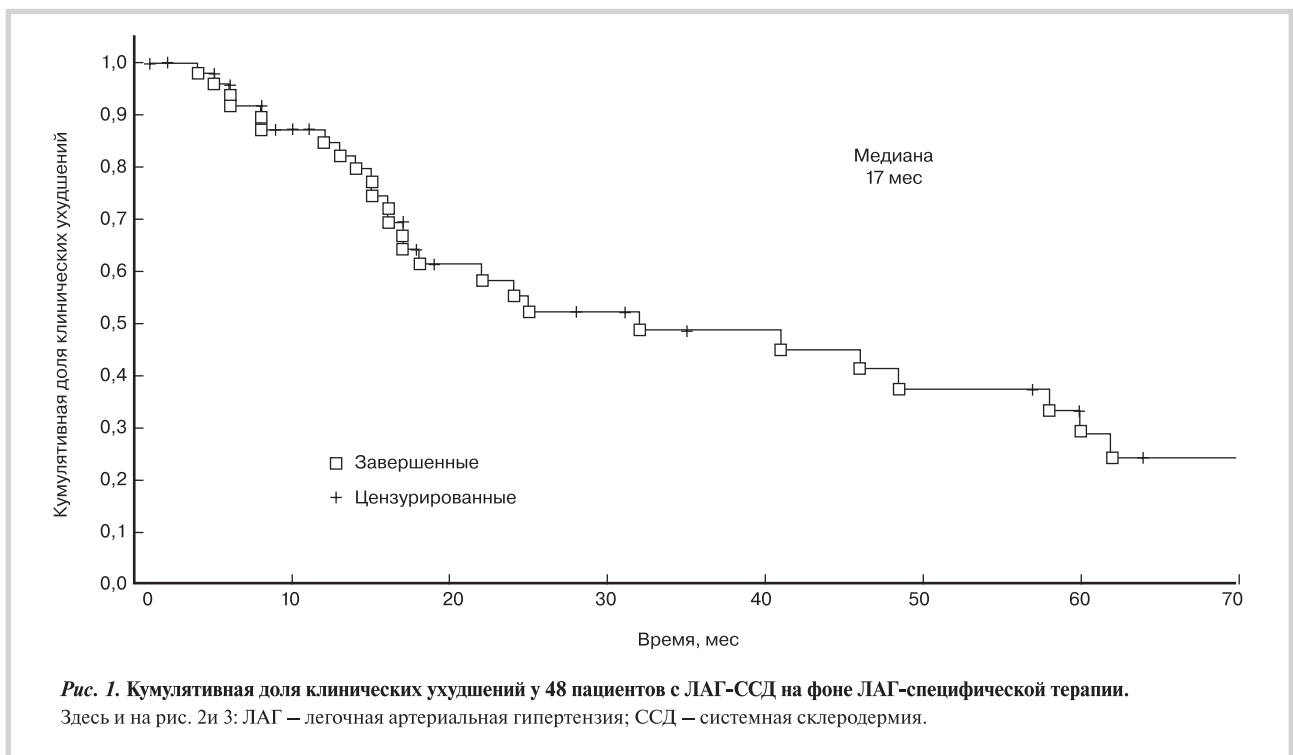


Рис. 1. Кумулятивная доля клинических ухудшений у 48 пациентов с ЛАГ-ССД на фоне ЛАГ-специфической терапии. Здесь и на рис. 2и 3: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ССД — системная склеродермия.

тенденцию к увеличению, тогда как в группе с его отсутствием средние значения имели отрицательный вектор (см. табл. 3).

Учитывая невозможность точного определения предикторов клинического ухудшения на основании различий двух групп, мы рассчитали отношение шансов (ОШ) для каждого исследуемого показателя. Как видно из табл. 4, наиболее высокий и достоверное ОШ рассчитано для показателей системного давления, ДПП, ДПЖдиаст, СВ и большой группы расчетных гемодинамических показателей (ТПГ, Р/Q, УО, УИ, ЛСС, емкость ЛСР). Самое высокое отношение шансов клинического ухудшения было получено для Δ ЛСС (12,8 при 95% ДИ от 2,89 до 56,58; $p < 0,0001$) (см. табл. 4).

Таблица 4. Оценка ОР развития клинического ухудшения на основании анализа гемодинамических показателей

Параметр	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
АДсист	5,71	От 1,16 до 28,07	0,026
АДдиаст	7,22	От 1,44 до 36,22	0,012
SpO ₂	1,33	От 0,39 до 4,58	0,65
ДПП	3,09	От 0,95 до 10,08	0,058
ДПЖдиаст	4,35	От 1,19 до 15,87	0,022
ДЛАсист	2,45	От 0,78 до 7,72	0,123
ДЛАдиаст	2,66	От 0,86 до 8,24	0,087
СрДЛА	1,79	От 0,59 до 5,47	0,303
СВ	3,43	От 1,05 до 11,22	0,038
ТПГ	4,12	От 1,23 до 13,77	0,019
СИ	4,91	От 1,33 до 18,21	0,014
Р/Q	4,22	От 1,27 до 14,09	0,017
УО	4,25	От 1,09 до 16,61	0,033
УИ	5,5	От 0,84 до 36,20	0,064
ЛСС	5,31	От 1,40 до 20,04	0,010
Емкость СРЛ	8,27	От 1,53 до 44,62	0,008
Δ ДПП	4,0	От 1,09 до 14,62	0,032
Δ СрДЛА	6,31	От 1,63 до 24,50	0,006
Δ ЛСС	12,8	От 2,89 до 56,58	0,0001
Δ СВ	2,41	От 0,68 до 8,47	0,171

Для оценки значимости клинических параметров, определения значения точек разделения, а также расчета чувствительности и специфичности были построены характеристические кривые для каждого гемодинамического показателя. Исходя из величины площади под кривой и уровня значимости, идентифицированы следующие гемодинамические предикторы клинического ухудшения: ДПП, СВ, Р/Q, уровни системных давлений, Δ ДПП, Δ СрДЛА и Δ СВ. Самая большая площадь под характеристической кривой (ПлПК) и уровень значимости соответствовали Δ ЛСС (ПлПК 0,90 при 95% ДИ от 0,79 до 0,99; $p < 0,00001$) (табл. 5).

Используя точки разделения как группирующий фактор при применении анализа Каплана—Мейера, мы выявили достоверные различия во времени наступления клинического ухудшения только для двух гемодинамических параметров (см. табл. 5). У пациентов с исходным ДПП менее 6,5 мм рт.ст. медиана составила 31,5 мес по сравнению с медианой 10 мес у пациентов с ДПП больше точки разделения ($p=0,01$) (рис. 2). Для Δ ЛСС при снижении показателя более чем на 1,06 ед. Вуда медиана времени до клинического ухудшения составила 37 мес по сравнению с 17 мес в тех случаях, когда снижение ЛСС не отмечалось или было менее 1,06 ед. Вуда ($p=0,009$) (рис. 2 и рис. 3).

Кроме того, были выявлены достоверные различия во времени наступления клинического ухудшения для ДЛАсист (см. табл. 5). Однако с учетом размера площади под характеристической кривой (0,59), недостоверного уровня значимости (0,231) и недостаточных чувствительности и специфичности (70 и 52% соответственно) нам представляется необоснованным считать этот гемодинамический параметр предиктором клинического ухудшения.

Обсуждение

Одна из первых работ, посвященных гемодинамическим предикторам выживаемости, была опубликована в 2003 г. D. Mukerjee и соавт. [11], обследовавшими 148 пациентов и

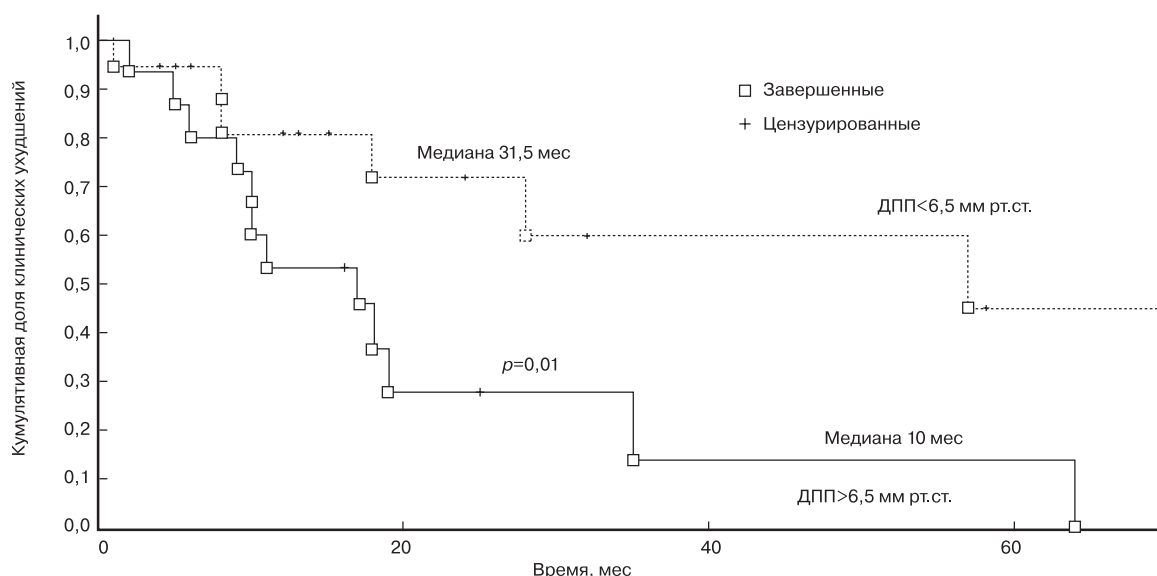
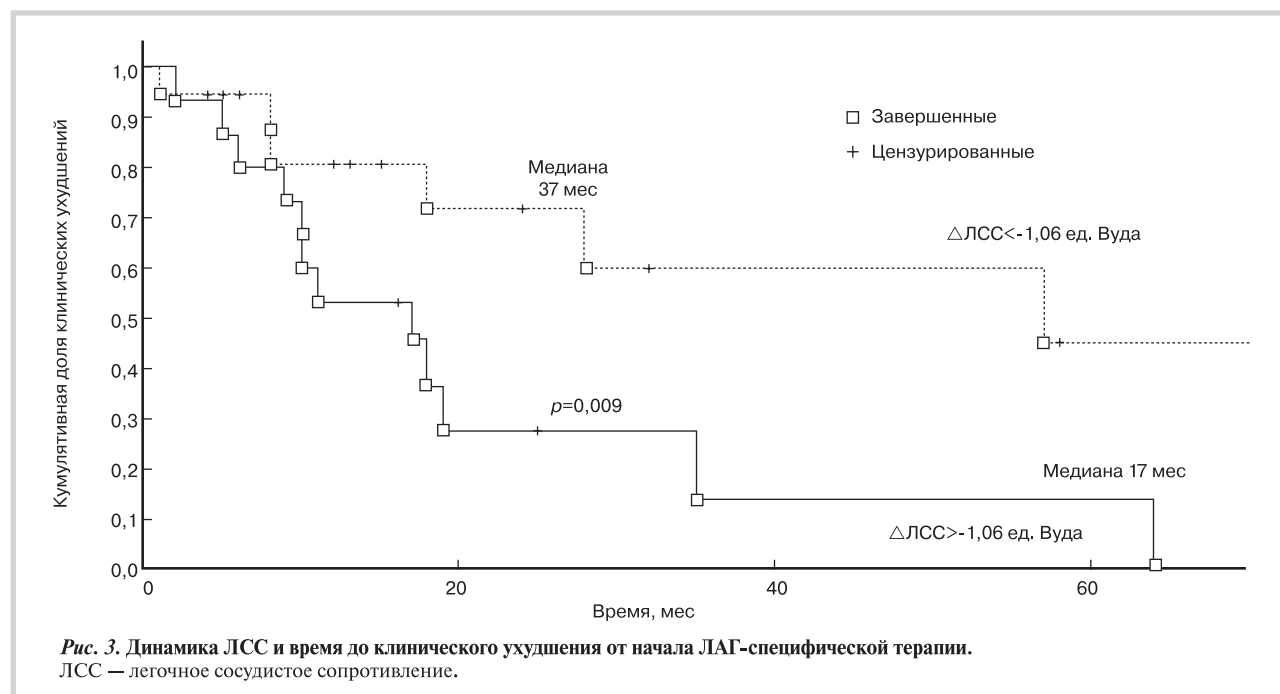


Рис. 2. Давление в правом предсердии и время до клинического ухудшения от начала ЛАГ-специфической терапии.

Таблица 5. Анализ характеристических кривых гемодинамических признаков, обнаруживших связь с клиническим ухудшением

Показатели	ПлПК	95% ДИ	p	Точка разделения	Чувствительность,%	Специфичность,%	Анализ Каплана—Майера: время до клинического ухудшения		
							от первых симптомов	от постановки диагноза	от начала терапии
ДПП	0,745	0,596; 0,894	0,004	6,5	71	63	0,011	0,047	0,019
СВ	0,707	0,56; 0,855	0,014	4,35	67	68	нр	нр	нр
SpO ₂	0,69	0,527; 0,854	0,035	95,5	59	56	нр	нр	нр
СИ	0,692	0,532; 0,853	0,032	2,61	72	65	нр	нр	нр
PQ	0,72	0,576; 0,865	0,009	11,54	71	68	нр	нр	нр
ТПГ	0,659	0,505; 0,814	0,055	43,5	82	61	нр	нр	нр
АДсисст	0,769	0,602; 0,937	0,011	126	77	63	нр	нр	нр
АДдиаст	0,781	0,606; 0,957	0,008	82	77	68	нр	нр	нр
ДПЖдиаст	0,714	0,551; 0,876	0,018	6,5	65	56	нр	нр	нр
ДЛАсисст	0,597	0,442; 0,753	0,231	76,5	70	52	нр	0,06	0,047
ДЛАдиаст	0,618	0,463; 0,772	0,148	33,5	65	59	нр	нр	нр
УО	0,639	0,452; 0,826	0,146	52,5	67	68	нр	нр	нр
УИ	0,662	0,423; 0,901	0,2	34,8	75	65	нр	нр	нр
ЛСС	0,642	0,483; 0,801	0,094	660	81	56	нр	нр	нр
Емкость ЛСР	0,684	0,513; 0,855	0,054	1,55	87	56	нр	нр	нр
ΔДПП	0,695	0,511; 0,879	0,035	-0,5	70	60	нр	нр	нр
ΔСрДЛА	0,794	0,653; 0,935	0,001	-5,5	75	65	нр	нр	нр
ΔСВ	0,712	0,551; 0,873	0,022	0,3	62	58	нр	нр	нр
ΔЛСС	0,896	0,797; 0,995	0,0001	-85	79	80	0,002	0,002	0,002



указавшими, что только СрДЛА >45 мм рт.ст., а также ДПП и СИ статистически значимо влияли на выживаемость пациентов.

А. Самро и соавт. [12] основывались на динамическом наблюдении 76 пациентов с ССД—ЛАГ. Пациенты с впервые диагностированной ЛАГ наблюдались в среднем 36 мес, 50% пациентов на момент включения соответствовали III—IV ФК, в процессе наблюдения 42 умерли. При этом 1, 2, 3, 4 и 5-летняя выживаемость составила соответственно 85, 72, 67, 50, 36%. Конечной точкой исследования была смерть пациентов. Полученные данные свидетельствовали, что традиционные гемодинамические показатели, получаемые в ходе катетеризации, не являлись достоверными предикторами прогноза. Факторами риска нежелательного исхода явились ЛСС и другие расчетные показатели (УИ и емкость ЛСР), о значении которых указывалось ранее [16].

Поиск факторов риска неблагоприятных исходов при всех вариантах ЛАГ по данным регистра REVEAL проведен у 2716 пациентов в течение 12 мес наблюдения. Помимо клинических и демографических признаков (принадлежность к варианту ЛАГ, возраст, пол, ФК, функции почек, уровень ДСЛ, наличие жидкости в полости перикарда, расстояние в ТШХ и уровень биомаркеров) подтверждена значимость гемодинамических показателей. Было обнаружено, что уровень ЛСС и Δ СрДЛА более 20 мм рт.ст./год негативно влияли на годовую выживаемость. На основании этих данных была разработана таблица стратификации риска для всех нозологических вариантов ЛАГ [17].

Учитывая противоречивость имеющихся результатов исследований, мы выполнили анализ гемодинамических факторов, влияющих на развитие неблагоприятных исходов.

В нашем исследовании изучались гемодинамические предикторы клинического ухудшения для когорты 48 пациентов с ЛАГ—ССД. Было обнаружено, что медиана времени до клинического ухудшения составила 17 мес в целом по группе. Результатом пошагового статистического анализа было выделение такого традиционного параметра, как ДПП [13, 14]. Уровень значимости этого показателя (6,5 мм рт.ст.) был относительно невысок и лишь немногим превышал норму. Достоверность различий, полученных при анализе Каплана—Мейера, подтверждает эти результаты — различие по медианам обеих групп составило 21,5 мес (см. рис. 2).

ДПП как классический фактор выживаемости при ИЛГ [18] было значимым предиктором клинического ухудшения и в нашей когорте, в то время как работа А. Самро и соавт. не показала ассоциации между уровнем ДПП и смертностью пациентов с ЛАГ—ССД [8].

Другие измеряемые показатели гемодинамики (в частности, СрДЛА и СВ методом термодилуции) не подтвердили свою прогностическую значимость, как и в других исследованиях, в отличие от результатов D. Mukerjee и соавт. [11], что возможно, связано с относительно небольшой величиной наблюдаемой нами когорты.

Величина УИ, продемонстрировавшая свое прогностическое значение у пациентов с ИЛГ, в нашем исследовании была статистически незначима. УИ — строгий предиктор выживаемости в когорте ИЛГ с двукратным увеличением риска смертельного исхода при снижении его менее 30 мл/м² [19, 20].

Сравнительные исследования ЛАГ—ССД и ИЛГ выявили выраженную правожелудочковую дисфункцию у пациентов с ССД—ЛАГ при одинаковом уровне ДЛА [8]. В известном исследовании M. Overbeek и соавт. [10] изучалась связь между

ДПЖср и УО в ограниченной группе пациентов с ССД—ЛАГ и ИЛГ. Обе группы характеризовались схожими величинами ДПП и СИ, но при ЛАГ—ССД определялся более низкий УО, что свидетельствует о выраженном снижении сократительной способности ПЖ.

По нашим данным, показатели УО и ИУРПЖ не различались в исследуемых группах, при построении характеристических кривых ПлПК не соответствовала степени достоверности. Точка разделения УО соответствовала 52,5 мл/мин, что также расходится с опубликованными ранее данными [19, 20].

В связи с однородностью исследуемой нами группы (только больные ЛАГ—ССД) зависимость ухудшения от выраженности правожелудочковой дисфункции не была выявлена, несмотря на то что в настоящее время первичность поражения ПЖ считается отличительным признаком ЛАГ—ССД и оказывающим прямое влияние на выживаемость [11, 12].

Причины снижения сократимости правого желудочка при ЛАГ—ССД многофакторные. Известно, что средний возраст больных ЛАГ—ССД близок к 50 годам, что показано и в нашем исследовании (см. табл. 1). Возрастные изменения миокарда в ответ на увеличение давления [5] могут объяснить различия сократительной способности ПЖ в группах ИЛГ и ЛАГ—ССД, при этом нельзя не принимать во внимание прямое повреждение миокарда при ССД вследствие микроангиопатии и/или фиброза. Высокая распространенность ранней дисфункции ПЖ наблюдалась у пациентов с ССД и без ЛАГ, что подтверждено биопсией миокарда [21], магнитно-резонансной томографией [22, 23] и тканевой ЭхоКГ [24, 25].

В нашем исследовании продемонстрировано влияние проводимого лечения на значимость прогностических факторов. В этом плане следует отметить исследование D. Laupau и соавт. [26]. Применение бозентана у 49 пациентов с ЛАГ—ССД показало, что гемодинамические параметры после лечения могут быть лучшими предикторами продолжительности жизни, чем исходные. К 4-му месяцу на фоне терапии наличие признаков правожелудочковой недостаточности, величины ФК, СИ, увеличение СИ и увеличение ЛСС коррелировали с общей выживаемостью. Отмечалась тенденция ($p < 0,1$) и для ТШХ, увеличения расстояния в ТШХ, уменьшения ДПП и ЛСС. При многофакторном анализе из гемодинамических параметров только ДСИ к 4-му месяцу лечения был достоверным и независимым предиктором общей выживаемости. Годичная, 2- и 3-летняя выживаемость достоверно различалась в группах пациентов с точкой разделения СИ 2,71 л/мин/м² ($p = 0,03$). Примечательно, что рассчитанная точка разделения СИ находится в нижних пределах нормальных значений показателя. Эти данные убедили авторов в необходимости обязательной контрольной катетеризации у пациентов с ЛАГ—ССД через 4 мес от начала терапии [26], что зафиксировано в рекомендациях 2009 и 2015 гг.

Связь изменения гемодинамических показателей (дельта) с их прогностической ценностью была косвенно выявлена нами в исследованиях влияния терапии некоторыми ЛАГ-специфическими препаратами на выживаемость пациентов с ЛАГ—ССД [27, 28]. При оценке годичной терапии бозентаном у умерших в процессе наблюдения пациентов прослеживалась тенденция к более низкой исходной ДСЛ, уменьшению расстояния в ТШХ, более высоким уровням мочевой кислоты и величины ДПП до назначения терапии и ЛСС после проведения 16-недельного курса лечения. При этом СрДЛА и ЛСС

до назначения терапии в этих двух группах больных не различались [27].

При анализе влияния терапии силденафилом у 16 пациентов ЛАГ—СтЗСТ на время до наступления клинического ухудшения также были обнаружены предикторы неблагоприятного прогноза. Несмотря на малое число больных с ухудшением, выявлены достоверные различия в длительности специфической для ЛАГ терапии, в счете риска ЛАГ, а также по таким гемодинамическим показателям, как ДПП и динамика ЛСС после 4 мес терапии силденафилом (последнее имело различия близкое к достоверным — $p=0,08$) [28].

В настоящем исследовании повышение ЛСС было наиболее значимым предиктором клинического ухудшения из всех изучаемых показателей (см. рис. 3). Время до наступления клинического ухудшения достоверно различалось в группах пациентов с точкой разделения $-1,06$ ед. Вуда ($p=0,009$). Этот факт также подтверждает значимость оценки инвазивных показателей в динамике.

Помимо ЛСС и его изменений, к параметрам, оценивающим ригидность сосудов малого круга, относят емкость ЛСР, отражающую его способность расширяться в ответ на сокращение ПЖ и вернуться обратно во время диастолы. Таким образом, емкость ЛСР отражает пульсирующий поток в проксимальных легочных сосудах, тогда как ЛСС представляет усредненный поток и сопротивление в дистальном конце легочного сосудистого дерева. Емкость ЛСР показала себя достоверным предиктором выживаемости в большой когорте пациентов с ИЛГ [20]. В исследовании А. Самро и соавт. емкость ЛСР была

значимым предиктором прогноза, в 3 раза увеличивающим риск летального исхода при превышении точки разделения $1,25$ мл/мм рт.ст. [12]. В нашем исследовании точка разделения составила $1,55$ мл/мм рт.ст. ($p=0,054$) с чувствительностью 87% , однако низкая специфичность (56%) и незначимая ПлПК ($0,68$) не позволили считать этот фактор прогностически ценным.

Заключение

Таким образом, было показано, что исходный уровень давления в правом предсердии, а также динамика легочного сосудистого сопротивления на фоне терапии (Δ) были независимо связаны с наступлением клинического ухудшения в когорте пациентов с легочной артериальной гипертензией—системной склеродермией. Мы не обнаружили, что гемодинамические признаки патологии правого желудочка являются предикторами отягощенного течения легочной артериальной гипертензии—системной склеродермии. Это различается с результатами других авторов, исследовавших этот феномен в когортах пациентов разных форм легочной артериальной гипертензии.

Прогноз пациентов с легочной артериальной гипертензией—системной склеродермией остается неприемлемо плохим, несмотря на использование специфической для легочной артериальной гипертензии терапии. Последовательное продолжение наблюдения и регулярная переоценка позволят увеличить период стабильного течения заболевания и, возможно, увеличить продолжительность жизни больных.

Сведения об авторах:

ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой ФАНО, Москва

Николаева Е.В. - к.м.н., зав. отделением интенсивной терапии.

Курмуков И.А. - к.м.н., врач-реаниматолог.

Юдкина Н.Н. - мл.н.с.

Глухова С.И. - к.физ.-мат.н., н.с.

Волков А.В. - к.м.н., зав. лабораторией.

E-mail: sandyvkl@yahoo.com

Information about the author:

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Alexander V. Volkov - MD, PhD.

E-mail: sandyvkl@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Steen V.D., Medsger T.A. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940–944.
2. Stupi A.M., Steen V.D., Owens G.R., Barnes E.L., Rodnan G.P., Medsger T.A. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29:515–524.
3. Koh E.T., Lee P., Gladman D.D., Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996; 35:989–993.
4. Volkov A.V., Martynyuk T.V., Yudkina N.N. et al. Survival of patients with pulmonary arterial hypertension, associated with systemic sclerosis. *Ter Arkh* 2012;84(5):24–28. Russian (Волков А.В., Мартынюк Т.В., Юдкина Н.Н. и др. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией. *Терапевтический архив* 2012;5:24–28).
5. Kawut S.M., Taichman D.B., Archer-Chicko C.L. et al. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003;123:344–350.
6. Williams M.H., Das C., Handler C.E. et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart* 2006;92:926–932.
7. Condliffe R., Kiely D.G., Peacock A.J. et al. Connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:151–157.
8. Fisher M.R., Mathai S.C., Champion H.C. et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2006;54:3043–3050.
9. Badesch D.B., McGoon M.D., Barst R.J. et al. Long term survival among

- patients with scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension treated with intravenous epoprostenol. *J Rheumatol* 2009;36:2244–2249.
10. Overbeek M.J., Lankhaar J.W., Westerhof N. et al. Right ventricular contractility in systemic sclerosis-associated and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008;31(6):1160–1166.
 11. Mukerjee D., St George D., Coleiro B. et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62(11):1088–1083.
 12. Campo A., Mathai S.C., Le Pavec J. et al. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(2):252–260.
 13. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493–2537.
 14. Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Ter Arkh* 2014;86(9):4–23. Russian (Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив* 2014;9:4–23).
 15. van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J. et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;72(11):1747–1755.
 16. Her C. Right ventricular stroke-work. An index of distribution of pulmonary perfusion in acute respiratory failure. *Chest* 1983;84:719–724.
 17. Benza R.L., Miller D.P., Gomberg-Maitland M. et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122(2):164–172.
 18. McLaughlin V.V., Presberg K.W., Doyle R.L. et al. American College of Chest Physicians. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:78–92.
 19. van Wolferen S.A., Marcus J.T., Boonstra A. et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;28:1250–1257.
 20. Mahapatra S., Nishimura R.A., Sorajja P., Cha S., McGoon M.D. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:799–803.
 21. Fernandes F., Ramires F.J., Arteaga E. et al. Cardiac remodeling in patients with systemic sclerosis with no signs or symptoms of heart failure: an endomyocardial biopsy study. *J Card Fail* 2003;9:311–317.
 22. Bezante G.P., Rollando D., Sessarego M. et al. Cardiac magnetic resonance imaging detects subclinical right ventricular impairment in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2007;34:2431–2437.
 23. Hachulla A.L., Launay D., Gaxotte V. et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1878–1884.
 24. Meune C., Allanore Y., Pascal O. et al. Myocardial contractility is early affected in systemic sclerosis: a tissue Doppler echocardiography study. *Eur J Echocardiogr* 2005;6:351–357.
 25. Meune C., Avouac J., Wahbi K. et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-Doppler echocardiography during routine care. A controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2008;58:1803–1809.
 26. Launay D., Sitbon O., Le Pavec J. et al. Long-term outcome of systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil. *Rheumatology* 2010;49:490–500.
 27. Volkov A.V., Iudkina N.N., Nikolaeva E.V. et al. Bosentan: a considerable increase in the survival of patients with pulmonary hypertension associated with systemic rheumatic diseases. *Ter Arkh* 2014;86(5):32–9. Russian (Волков А.В., Юдкина Н.Н., Николаева Е.В. и др. Бозентан: существенное увеличение продолжительности жизни пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными ревматическими заболеваниями. *Терапевтический архив* 2014; 86(5):32–39).
 28. Volkov A.V., Nikolaeva E.V., Yudkina N.N. et al. Survival in pulmonary arterial hypertension, associated with connective tissue diseases, treated by sildenafil: results of the prospective study. *Ter Arkh* 2015;87(11):62–67. Russian (Волков А.В., Николаева Е.В., Юдкина Н.Н. и др. Влияние терапии силденафилом на выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (результаты проспективного наблюдения). *Терапевтический архив* 2015;87(11):62–67).

Поступила 15.01.15 (Received 15.01.15)

Дефицит магния и пиридоксина как фактор риска развития ишемической болезни сердца

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.55-62>

¹О.А. ГРОМОВА, ²И.Ю. ТОРШИН, ²А.Г. НАЗАРЕНКО, ¹А.Г. КАЛАЧЕВА

¹ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России, Иваново; ²ФГБУ ЦКБ Управления делами Президента России, Москва

Контактная информация: Громова О.А. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Дефицит магния и витамина В₆ является модифицируемым фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). Сочетанный дефицит магния и витамина В₆ нарушает функционирование тканей миокарда за счет формирования дисфункции эндотелия, протромботических изменений вязкостных характеристик крови, повышения тонуса сосудов, недостаточности митохондрий. Прием органических солей магния в сочетании с достаточными дозами пиридоксина может являться эффективным средством профилактики и терапии ИБС.

Ключевые слова: эпидемиологические исследования, гипомagneмия, недостаточность витамина В₆, миокард, митохондрии, ишемическая болезнь сердца.

Deficiency of Magnesium and Pyridoxine as a Risk Factor for Coronary Heart Disease

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.55-62>

¹O.A. GROMOVA, ²I.Y. TORSHIN, ²A.G. NAZARENKO, ¹A.G. KALACHEVA

¹Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia; ²Central Clinical Hospital President Management Department RF, Moscow, Russia

Contact information: Gromova O.A. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Deficiency of magnesium and vitamin В₆ is a modifiable risk factor for coronary heart disease (CHD). A combined deficiency of magnesium and vitamin В₆ disrupts the functioning myocardial tissue due to the formation of endothelial dysfunction, prothrombotic changes in blood viscosity characteristics, improve vascular tone, failure of the mitochondria. Receiving organic magnesium salts in combination with adequate doses of pyridoxine can be effective in the prevention and treatment of CHD.

Key words: epidemiological studies; hypomagnesemia; vitamin В₆ deficiency; myocardium: mitochondria: coronary heart disease.

Недостаточные уровни обеспеченности магнием и витамином В₆ широко распространены в различных популяциях и являются факторами риска развития многих хронических заболеваний [1–3], прежде всего, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4–6]. Дефицит магния ассоциирован с хронической сердечной недостаточностью [7], нарушениями ритма сердца и его вариабельности [8], атеросклерозом [9], наличием кальцификатов в сердечно-сосудистой системе (ССС) [10] и с повышенным риском развития состояний, коморбидных ССЗ: избыточной массы тела [11], сахарного диабета [12], хронического воспаления [13, 14], депрессии [15] и др. Недостаточная обеспеченность витамином В₆, приводящая к гипергомоцистеинемии [16], стимулирует дисфункцию эндотелия [17, 18].

В частности, в многоцентровом скрининговом исследовании ($n=2000$), проведенном в 2012 г. по 7 регионам России, было изучено 15 классов из 21 заболевания по МКБ-10, что суммарно соответствовало 142 диагнозам. Исследование проводилось в рамках многопрофильного стационара с использованием современной математической технологии для анализа больших массивов разнородных биомедицинских данных, разработанной в научной школе акад. РАН Ю.И. Журавлева [19]. В результате исследования было показано, что сниженные уровни магния в плазме (менее 0,80 ммоль/л) или в эритроцитах (менее 1,50 ммоль/л) были достоверно ассоциированы с повышением риска развития

нарушений, коморбидных ССЗ. Например, установлены достоверные ассоциации между гипомagneмией и диагнозами «эссенциальная гипертензия», «острая реакция на стресс», «нестабильная стенокардия», «инсулиннезависимый сахарный диабет», «пролапс митрального клапана», «ишемический инфаркт мозга», «пароксизмальная тахикардия неуточненная» [19].

При этом распространенность гипомagneмии в плазме (<0,80 ммоль/л) была отмечена у 94% пациентов с инсультом, у 92% с неадекватной реакцией на стресс, у 99% с сахарным диабетом и у 79% с ишемической болезнью сердца [19]. Дефицит витамина В₆ (более 15 баллов по специальной шкале оценки гиповитаминоза В₆ [6]) отмечался у 940 (47%) обследованных и тоже достоверно чаще встречался у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) ($p<0,04$). Регрессионный анализ показал, что более высокая оценка по шкале гиповитаминоза В₆ коррелировала с более низкими уровнями магния в плазме крови ($r=-0,33$). Действительно, витамин В₆ способствует лучшему усвоению магния [6], так что недостаточность витамина В₆ снижает всасывание магния в желудочно-кишечном тракте.

Таким образом, сочетание недостаточной обеспеченности двумя эссенциальными микронутриентами (магнием и пиридоксином) ассоциировано с достоверным повышением риска развития ИБС. В настоящей статье последовательно разобраны результаты эпидемиологических исследований по оценке влияния обеспеченности магнием и пиридоксином на сердечно-сосудистую заболеваемость, взаимосвязи между магнием, пиридоксином, с одной стороны, и дисфункцией эндотелия, артериальной гипертензией (АГ), тромбофилией и

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologia 2016; 10: 55–62

ИБС, с другой. Особое внимание уделено вопросам влияния дефицита магния и пиридоксина на формирование дисфункции митохондрий кардиомиоцитов и методам коррекции дефицита этих микронутриентов.

Эпидемиологические, фундаментальные и клинические исследования влияния обеспеченности магнием и пиридоксином на сердечно-сосудистую заболеваемость. В исследовании Nurses' Health Study подтверждена взаимосвязь между уровнями потребления магния, уровнями магния плазмы крови и риском развития ИБС. В исследование вошли 86 323 медсестры, у которых исходно ИБС отсутствовала. За 27 лет наблюдений отмечено 3614 случаев ИБС. При сравнении самого высокого (5-я квинтиль) с самым низким (1-я квинтиль) потреблением магния установлено снижение риска развития фатальной ИБС на 39% ($p=0,003$). Уровни магния в плазме выше 0,92 ммоль/л были ассоциированы с более низким риском развития ИБС (относительный риск — ОР 0,67 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,44 до 1,04) [20—23].

Мета-анализ 16 проспективных исследований показал, что гипомagneмия и более низкое потребление магния с пищей достоверно ассоциированы с повышенным риском развития ИБС. Анализ включил 313 041 участника (11 995 случаев ССЗ, в том числе 7534 случая ИБС и 2686 случаев ИБС с летальным исходом). Повышение уровня магния в плазме на каждые 0,2 ммоль/л было связано с 30% снижением риска развития ССЗ (ОР 0,70 при 95% ДИ от 0,56 до 0,88), с 17% снижением риска ИБС (ОР 0,83 при 95% ДИ от 0,75 до 1,05) и с 39% снижением риска смертности от ИБС (ОР 0,61 при 95% ДИ от 0,37 до 1,00). Повышение суточного потребления магния на каждые 200 мг/сут было связано со снижением риска ИБС на 22% (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,67 до 0,92) [21].

Патофизиологическими компонентами ИБС являются АГ, ожирение и атеросклероз. Гипомagneмия приводит к снижению активности белков энергетического метаболизма и, в частности, метаболизма жирных кислот (ацетил-КоА-лигазы жирных кислот и др.). Поэтому дефицит магния неразрывно связан с соответствующими метаболическими нарушениями.

Так, в крупном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities, $n=15\ 248$, возраст 45—64 года) установлен ряд ассоциаций недостаточности магния с атеросклерозом. Суточное потребление магния было обратно пропорционально уровням инсулина в сыворотке натощак, липопротеинов высокой плотности, систолическому и диастолическому артериальному давлению (АД). Более низкие уровни магния соответствовали более быстрому прогрессированию атеросклероза. Повышение концентрации магния в сыворотке на каждые 0,1 ммоль/л соответствовало уменьшению средней толщины сосудистой стенки сонной артерии на 0,012 мм ($p=0,006$) после поправок на возраст, индекс массы тела, курение, АГ и др. [22].

Взаимосвязь между дефицитом магния и атеросклерозом обусловлена тем, что ионы Mg^{2+} необходимы, в частности, для активации митохондриальных ферментов метаболизма жирных кислот: кофермент А (КоА)-лигазы длинноцепочечных жирных кислот (гены *ACSL1*, *ACSL3*, *ACSL4*, *ACSL5*, *ACSL6*) и ацил-коА-синтазы (гены *ACSM1*, *ACSM2A*, *ACSM2B*, *ACSM3* и *ACSM5*). Данные ферменты осуществляют липогенез в печени и необходимы для включения жирных кислот в фосфатидилхолин — основной фосфолипид клет-

ки. Ацил-КоА-лигазы длинноцепочечных жирных кислот активируют цепи жирных кислот для деградации через путь бета-окисления. Ацил-КоА-синтазы (ACSM) прикрепляют цепочки средних и коротких жирных кислот к коферменту А и также характеризуются различиями в субстратной специфичности, воздействуя преимущественно на моно- и полиненасыщенные жирные кислоты. Активные сайты ацил-КоА-лигаз и ацил-КоА-синтаз образованы с участием иона Mg^{2+} .

Компенсация дефицита магния может оказывать существенное влияние на риск внезапной сердечно-сосудистой смерти у пациентов с шизофренией. У таких пациентов повышен риск внезапной смерти, что может быть связано с нейрореплетиками, которые вызывают пролонгацию интервала QT, метаболическую дисфункцию, повышение АД и нарушения ритма сердца. Дефицит магния играет определенную роль в этиологии всех этих патологических состояний и приводит к различным морфологическим и функциональным нарушениям сердца [24]. У пациентов с шизофренией отмечаются чрезвычайно низкие уровни магния в плазме крови ($\leq 0,56$ ммоль/л) и в эритроцитах (менее 0,1 ммоль/л при норме 1,65—2,65 ммоль/л), что существенно повышает риск сердечно-сосудистой смерти [25].

Важно отметить, что при инфаркте миокарда отмечено достоверное снижение уровней магния в зоне ишемического очага. Сравнение уровней ионов в миокарде 26 умерших от острой травмы и 24 умерших от острого инфаркта миокарда показало, что соотношения Mg/Ca и K/Na были существенно ниже в зоне инфаркта. Таким образом, истощение магния может быть причиной летальных приступов аритмии [26].

В исследовании Framingham Heart Study ($n=2695$; возраст 53 ± 11 лет) было показано, что потребление магния обратно пропорционально степени кальцификации артерий. Потребление магния оценивалось по опроснику диеты, кальцификация артерий — по данным компьютерной томографии. Повышение употребления магния на каждые 50 мг/сут ассоциировалось со снижением кальцификации коронарных артерий на 22% ($p<0,001$), абдоминальной аорты — на 12% ($p=0,07$). Снижение риска наличия кальцификатов атеросклеротических бляшек коронарных артерий составило 58% ($p<0,001$), абдоминальной аорты — 34% ($p=0,01$) при сравнении квартиля с самым высоким потреблением магния по сравнению с самым низким. Более выраженные ассоциации между кальцификацией артерий и дефицитом магния были установлены у женщин [27].

Прием органических форм магния улучшает функцию ССС у пожилых пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2-го типа. В рандомизированном исследовании ($n=60$) 30 человек принимали Mg-пироглутамат (368 мг/сут), 30 вошли в контрольную группу. Прием пироглутамата магния приводил к значительному улучшению постшемической поток-опосредованной дилатации (с $3,3 \pm 3,6$ до $8,4 \pm 3,9\%$; $p<0,05$) [28].

Мета-анализ 17 рандомизированных контролируемых испытаний ($n=2069$) показал эффективность препаратов магния для приема в профилактике аритмий после хирургического лечения ССЗ (аортокоронарное шунтирование при ИБС и др.). Прием препаратов магния достоверно снижал риск развития наджелудочковой аритмии (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,63 до 0,93; $p=0,002$) и желудочковой аритмии (ОР 0,52 при 95% ДИ от 0,31 до 0,87; $p<0,0001$) [29].

Витамин В₆ является фармакокинетическим и фармакодинамическим синергистом магния, который вносит существенный вклад в поддержание нормального функционирования ССС. Такие химические формы витамина В₆, как пиридоксин (пиридоксол), пиридоксаль и пиридоксамин необходимы для биосинтеза основного биологически активного витамина В₆ — пиридоксальфосфата. В теле человека около 80% витамина В₆ содержится в мышцах, в печени, миокарде и почках. Пиридоксин улучшает использование организмом ненасыщенных жирных кислот, благотворно влияет на функции нервной системы, печени, кроветворение и функцию ССС [6].

Витамин В₆ является эссенциальным микронутриентом и для него установлены нормы потребления. В России рекомендуемое суточное потребление витамина В₆ в расчете на пиридоксин составляет 2–2,5 мг/сут для мужчин, 1,8–2 мг/сут для женщин (беременные 2,3 мг/сут, кормящие 2,5 мг/сут). Заметим, что данные нормы рассчитаны на здоровых людей, рацион которых сбалансирован по макро- и микронутриентам; при нарушениях диеты, стрессе, различных заболеваниях потребность организма в пиридоксине возрастает.

Важно отметить, что длительный прием В₆ в дозе 4,6 мг/сут ассоциирован с достоверным снижением риска развития ССЗ на 33% [30]. Таким образом, основные патогенетические звенья развития ИБС так или иначе связаны с обеспеченностью организма магнием и пиридоксином.

Магний, пиридоксин, дисфункция эндотелия, тонус сосудов и ИБС. Прием препаратов органического магния способствовал снижению АД при АГ в группе пациентов, получавших антигипертензивную терапию на начало исследования (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — АПФ, β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики), в течение 6 мес и более. Дополнение курса лечения приемом препаратов магния (320 мг/сут, не менее 2 мес) было ассоциировано с дополнительным снижением систолического АД на 15–20 мм рт.ст. и диастолического АД на 5–9 мм рт.ст. Частота жалоб пациентов, в том числе на перебои, боли в области сердца, нарушение сна, раздражительность была достоверно снижена на фоне приема препаратов магния [31].

Более высокие уровни магния в суточной моче соответствуют снижению риску развития АГ. Среди участников исследования PREVEND (*n*=5511, возраст 28–75 лет) за 8 лет наблюдений у 1172 была зарегистрирована АГ. При увеличении уровня магния в суточной моче на каждые 1 ммоль/л отмечено снижение риска развития АГ в среднем на 10% после поправок на возраст, пол, индекс массы тела, курение, употребление алкоголя, семейный анамнез [32].

Эффективность включения пероральных препаратов магния в стандартные схемы лечения больных АГ была подтверждена в ряде мета-анализов. Мета-анализ 9 рандомизированных исследований показал, что прием препаратов магния потенцирует действие антигипертензивных препаратов. Долговременный прием (6 мес и более) антигипертензивных средств в сочетании с препаратами магния (не менее 230 мг/сут) приводил к достоверному снижению АД. При использовании магния в более высоких дозах (>460 мг/сут) эффект нормализации АД был еще более выражен [33].

Мета-анализ 22 рандомизированных исследований (*n*=1173) показал, что прием препаратов магния (средняя

доза 410 мг/сут) ассоциирован с достоверным снижением систолического АД на 3–4 мм рт.ст. и диастолического АД на 2–3 мм рт.ст., причем эффект усиливался при потреблении магния более 370 мг/сут [34].

Лечение пациентов с АГ препаратами пиридоксина позволяет существенно сократить систолическое и диастолическое АД, уровни адреналина и норадреналина в плазме крови [35]. К доказанным фармакодинамическим эффектам пиридоксина относятся противоотечный и антигипертензивный: прием 5 мг/сут пиридоксина в течение 4 нед сопровождался снижением АД, увеличением диуреза, потерей лишней жидкости, снижением тонуса симпатической части вегетативной нервной системы [36]. Таким образом, восполнение дефицита магния и пиридоксина способствует профилактике ИБС за счет снижения риска развития гипертонических состояний.

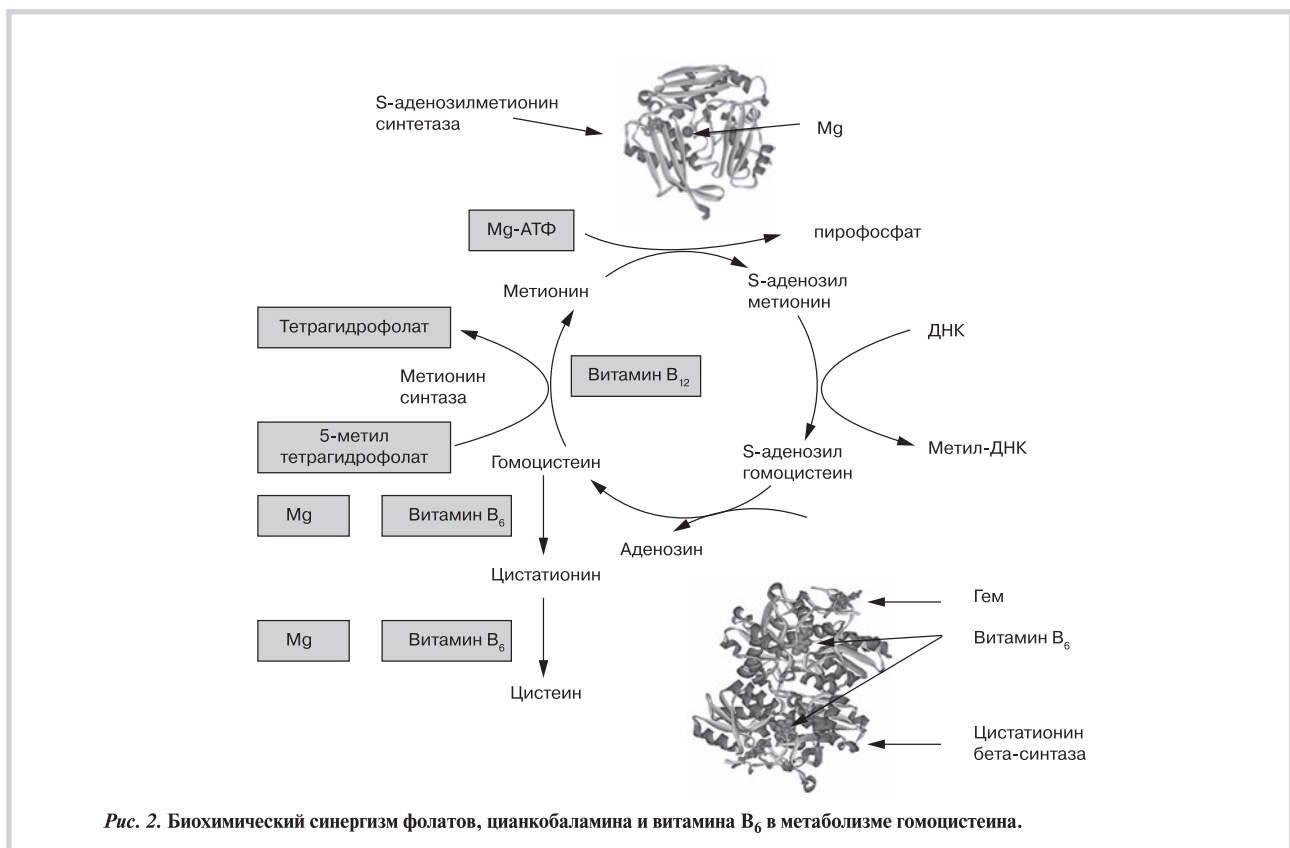
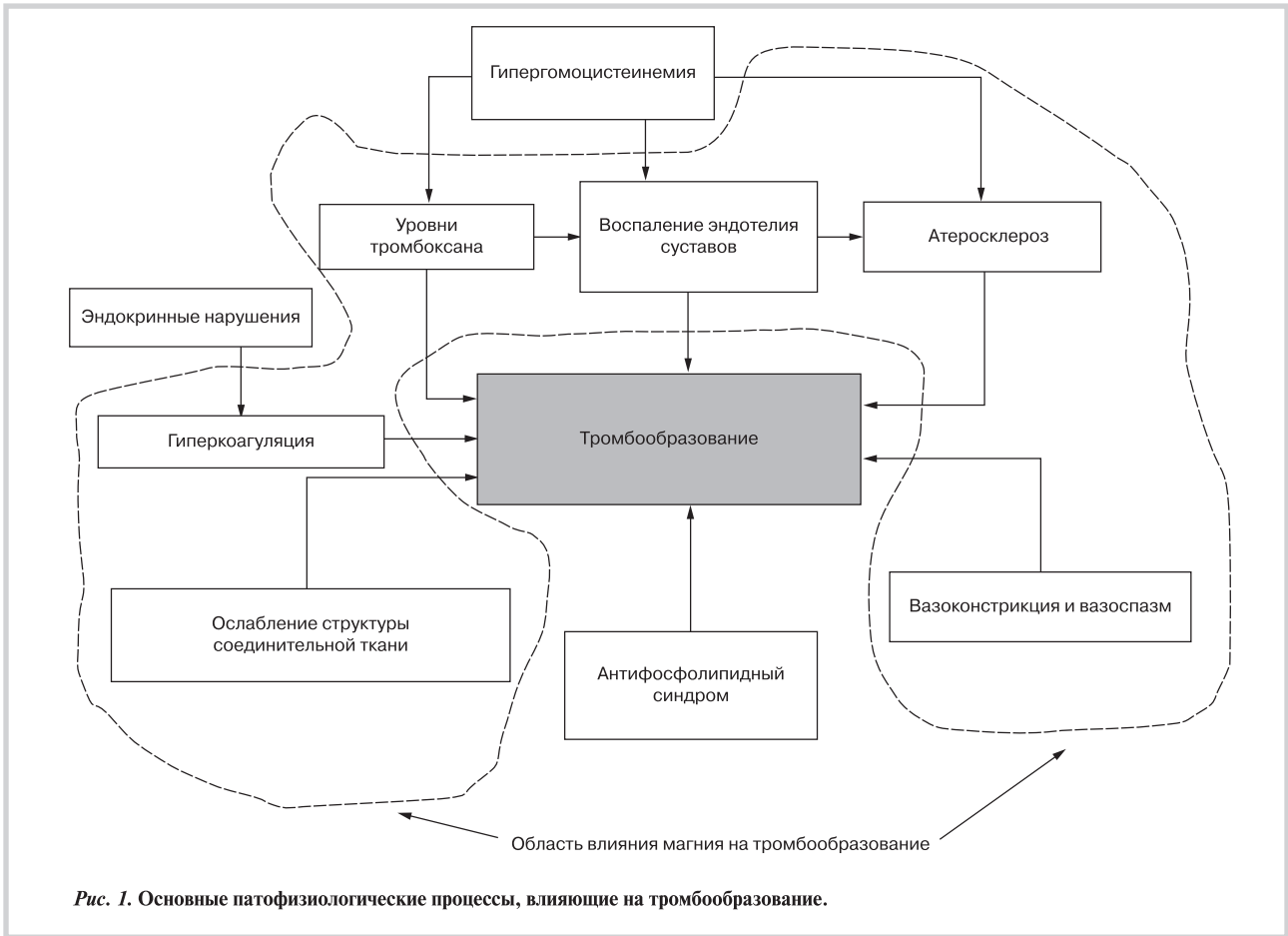
Дефицит магния и пиридоксина, тромбофилия и ИБС. Дефицит ионов магния увеличивает активность тромбосана А₂, что сопровождается повреждением сосудистой стенки и усилением свертывания крови. Дефицит магния повышает склонность крови к тромбообразованию [37] и наоборот — препараты магния дозозависимо задерживают образование тромбов [38].

Магний способствует профилактике тромбообразования посредством различных молекулярно-физиологических механизмов: в частности, за счет нормализации синтеза тромбосана А₂ [39] и других простаноидов (тромбосана В₂, простагландинов Е₂, F₁ и простаглицлина), торможения гиперкоагуляции и воспаления эндотелия сосудов, устранения нарушений липидного состава крови и гипергомоцистеинемии (рис. 1) [6].

Таким образом, магний оказывает разностороннее воздействие на процессы гемостаза, причем это воздействие характеризуется отчетливыми антикоагуляционным и дезагрегантным компонентами. С учетом рассмотренных ранее молекулярных механизмов, влияния магния на функцию миокарда, сохранение ритма сердца, антиатеросклеротический эффект, становится вполне очевидной необходимость восполнения дефицита магния для профилактики и лечения ССЗ.

Пиридоксин также способствует нормализации процессов свертывания крови за счет устранения нарушений липидного состава, снижения гипергомоцистеинемии и воспаления эндотелия. Пиридоксин в синергизме с фолатами и с цианкобаламином способствует профилактике и лечению гипергомоцистеинемии, тогда как дефицит витамина В₆ тормозит метилирование гомоцистеина (рис. 2) [40]. Заметим, что в формулярной системе федерального руководства по использованию лекарственных средств рекомендовано применение пиридоксина в дозах 5–10 мг/сут при всех видах облитерирующих заболеваний сосудов и их тромбозов у пациентов с уровнями гомоцистеина плазмы крови более 10 мкмоль/л.

Наиболее важным механизмом воздействия пиридоксина на процессы воспаления является его участие в обезвреживании гомоцистеина. Гипергомоцистеинемия — один из факторов риска, связанных с воспалением. ИБС в сочетании с гипергомоцистеинемией протекает особенно тяжело. При этом повышенные уровни гомоцистеина обычно связывают только с недостатком активных фолатов в пище. Однако повышенный уровень гомоцистеина является и результатом дефицита других витаминов группы В (прежде всего, В₆ и В₁₂), а также возникает вследствие дефицита магния [41].



В крупном датском исследовании с участием 10 601 добровольца (средний возраст 56 лет) было проанализировано влияние всех известных витаминов B_6 , фолатов, кобаламина, рибофлавина на уровни общего гомоцистеина, цистатинина, цистеина, метионина и креатинина. Среди витаминов B_6 пиридоксальфосфат крови проявил наиболее сильную обратную корреляцию с общим гомоцистеином и цистатинином: при повышении уровней пиридоксальфосфата уровень гомоцистеина снижался [42].

Воздействие пиридоксина на обезвреживание гомоцистеина и устранение хронического воспаления (в том числе эндотелия) было многократно подтверждено в клинико-эпидемиологических исследованиях. Например, в исследовании когорты из 1205 человек в возрасте 45–75 лет измерялись уровни пиридоксальфосфата и С-реактивного белка (СРБ) в плазме. Установлена статистически значимая дозозависимая корреляция между уровнями пиридоксальфосфата и СРБ: увеличение уровней пиридоксальфосфата на каждые 15 нмоль/л было связано со снижением уровней СРБ (средние значения 4,7, 3,6, 3,1 и 2,5 мг/л; $p < 0,0001$). Как было отмечено ранее, более высокий уровень пиридоксальфосфата в плазме достоверно соответствовал более низким уровням глюкозы и гликированного гемоглобина [43].

Известное крупное исследование NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey, исследовательский обзор здоровья и питания, проводимый Центром контроля заболеваний США) подтвердило взаимосвязь между низким потреблением витамина B_6 и провоспалительным статусом пациентов. Более высокое потребление витамина B_6 являлось противовоспалительным защитным фактором и достоверно ассоциировалось с концентрациями СРБ в сыворотке крови менее 10 мг/л ($p < 0,001$). Недостаточное потребление витамина B_6 было установлено менее чем у 10% пациентов с низкими уровнями СРБ (менее 3 мг/л) и более чем у 50% пациентов с высокими уровнями СРБ (более 10 мг/л; $p < 0,001$) [44].

Заметим, что магний, фармакокинетическим и фармакодинамическим синергистом которого является пиридоксин, также положительно влияет на процессы воспаления, в том числе ассоциированные с гипергомоцистеинемией. В исследовании WHI (Women's Health Initiative), в котором участвовали 3713 женщин в возрасте 50–79 лет, более высокое суточное потребление магния (с пищей, водой или добавками органического магния) было связано со снижением концентраций маркеров системного воспаления (СРБ, α -фактор некроза опухоли, интерлейкин-6) и снижением дисфункции эндотелия [45]. В крупном популяционном исследовании по изучению атеросклероза (MESA), включившем 5181 человека в возрасте 45–84 лет, установлено, что потребление магния обратно пропорционально концентрациям гомоцистеина: при переходе от высшего к низшему квинтилю потребления магния уровни гомоцистеина статистически значимо снижались с 9,20 до 8,33 мкмоль/л ($p < 0,001$) [46].

Принимая во внимание более чем достаточную фундаментально-эпидемиологическую базу, становится очевидной перспективность использования магний- и пиридоксин-содержащих препаратов для снижения уровней системного воспаления и гомоцистеина.

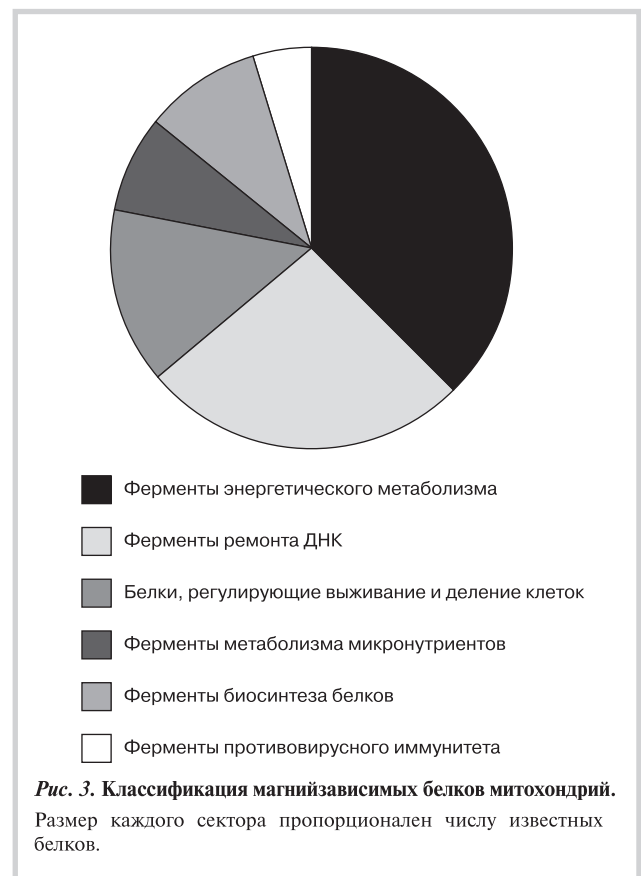
Дефициты магния, пиридоксина и дисфункция митохондрий кардиомиоцитов. Среди различных типов клеток кардио-

миоциты содержат наибольшее количество митохондрий. Системно-биологический анализ позволил выделить 70 магнийзависимых митохондриальных белков, что указывает на фундаментальное значение обеспеченности магнием для физиологического функционирования митохондрий (рис. 3). Поэтому дефициты магния и пиридоксина (который является фармакокинетическим и фармакодинамическим синергистом магния) провоцируют астению кардиомиоцитов, что существенно утяжеляет течение ИБС [6].

Систематический анализ данных фундаментальных и клинических исследований показывает, что можно выделить 4 основных направления исследований воздействия магния на митохондрии: 1) воздействие магния на энергетический метаболизм митохондрий; 2) взаимосвязь магния, синтеза белка и активности ряда митохондриальных белков; 3) магний и электролитный баланс митохондрий; 4) дефицит магния и открытие митохондриальной поры.

Воздействие содержания магния на энергетический метаболизм в митохондриях. В эксперименте диета с низким содержанием магния приводит к снижению синтеза АТФ и повышению уровня малонового диальдегида и активных форм кислорода (АФК) на фоне снижения уровней восстановленного глутатиона [47]. Стимулирующее действие ионов Mg^{2+} на метаболизм митохондрий наблюдается при концентрациях Mg^{2+} в среде более 0,1 ммоль/л и достигает максимума при 8 ммоль/л [48].

Магний, синтез и активность митохондриальных белков. Магний является важным кофактором двух ферментов цикла трикарбоновых кислот — изоцитратдегидрогеназы и фосфатазы пируватдегидрогеназы, регуляторной субъединицы пируватдегидрогеназного комплекса. Другой пример —



дефицит магния снижает активность митохондриально-го фермента дельта-6-десатуразы и приводит к печеночной дислипидемии [49].

Магний влияет на электролитный баланс митохондрий. Внутриклеточный дефицит магния неизбежно приводит к митохондриальному дефициту магния. При низких концентрациях магния митохондрии подвержены «набуханию» вследствие электрофоретической утечки ионов K^+ из цитозоля в митохондриальный матрикс (средний потенциал которого на 180 мВ ниже, чем средний потенциал цитозоля). Магний оказывает непосредственное воздействие на активность рН-регулируемого канала транспорта анионов, расположенного на внутренней мембране митохондрий. Добавление ионов Mg^{2+} в среду дозозависимо ингибирует анионный канал внутренней мембраны митохондрий [50].

Дефицит магния способствует открытию так называемой митохондриальной поры — белкового комплекса в мембране митохондрий, который формируется при ишемии. Избыточное открытие митохондриальной поры приводит к набуханию митохондрий и их гибели вследствие апоптоза или некроза. Открытие митохондриальной поры является одним из ключевых факторов гибели клеток после ишемии и гибели нейронов при эксайтотоксичности [51]. Ионы магния, поступающие в клетки к началу реперфузии после ишемии, способствуют закрытию митохондриальной поры и значительно снижают размер экспериментального инфаркта миокарда в [52]. Торможение магнием открытия митохондриальной поры способствует защите клеток от вызываемого ишемией избыточного апоптоза. Более высокие уровни Mg^{2+} снижают количество переносимого через пору проапоптотического цитохрома С и ослабляют активацию проапоптотического фермента каспазы-3 [53].

Заключение

Ишемическая болезнь сердца является результатом многочисленных деструктивных процессов, протекающих в ткани миокарда и в коронарных сосудах. Как показано в статье, патофизиология ишемической болезни сердца тесно связана с наличием у пациента хронического дефицита магния и витамина B_6 . В условиях стационара дефицит магния может быть скорректирован посредством внутривенного капельного введения растворов сульфата магния. К сожалению, дефицитам пиридоксина и других

витаминов группы В не уделяется достаточного внимания и диагностика дефицитов этих микронутриентов даже не проводится.

Между тем, многочисленные фундаментальные исследования доказали важность магния и витамина B_6 для профилактики эндотелиальной дисфункции, артериальной гипертензии, тромбофилии, поддержания метаболизма углеводов и липидов (в частности, за счет поддержки функции митохондрий). Эпидемиологические исследования показали отчетливую взаимосвязь между ишемической болезнью сердца (ИБС) и обеспеченностью этими микронутриентами. Поэтому подобного рода ситуация (игнорирование дефицита витамина B_6 и неадекватная компенсация дефицита магния) неизбежно порождает целый комплекс проблем, существенно утяжеляющих ведение пациентов с ИБС.

Во-первых, компенсация дефицита магния должна начинаться незамедлительно, если уровень магния в плазме крови менее 0,80—0,85 ммоль/л (так как значения Mg ПК > 0,8 ммоль/л соответствовали достоверному снижению груза заболеваний, коморбидных ИБС).

Во-вторых, по окончании курса капельниц с сульфатом магния терапию следует продолжить лекарственными пероральными формами магния (что, заметим, является скоровспомощной процедурой). Курс лечения препаратами магния в суточной дозе в диапазоне 300—600 мг/сут (в расчете на элементный магний) в течение 2 мес и более. Предпочтение следует отдавать органическим солям магния (цитрат, лактат, пироглутамат и др.), характеризующимся низкой токсичностью и высокой биодоступностью.

В-третьих, терапия ИБС часто сопряжена с использованием магниывыводящих препаратов: диуретиков, антибиотиков, цитостатиков (после кардиохирургии) и др. Если пренебречь существующим у пациента дефицитом магния, это не только усугубляет протекание патофизиологических процессов ишемической болезни сердца, но и способствует резкому повышению риска смертности (прежде всего от сердечно-сосудистых причин).

В-четвертых, при обнаружении у пациента гипергомоцистемии, дисфункции эндотелия, хронического воспаления, терапия препаратами магния должна сопровождаться приемом пиридоксина.

Для восполнения дефицита магния может быть использован препарат магне B_6 форте, состоящий из синергидной фармакологической комбинации цитрата магния в количестве 618,43 мг цитрата магния, что эквивалентно 100 мг элементного магния, и пиридоксина гидрохлорида в количестве 10 мг.

Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Иваново

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

Громова О.А. – д.м.н., проф. кафедры.

Калачева А.Г. – к.м.н., доцент кафедры.

Назаренко А.Г. – д.м.н., проф. РАН, главный врач больницы ФГБУ ЦКБ Управления делами Президента, Москва

Торшин И.Ю. – к.физ.-мат.н., доцент кафедры интеллектуальных систем ГБАОУ ВПО Московский физико-технический институт, Москва

E-mail:unesco.gromova@gmail.com

Information about the author:

Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

Olga A. Gromova – MD, professor.

E-mail:unesco.gromova@gmail.com

Литература/REFERENCES

- Long S., Romani A.M. Role of Cellular Magnesium in Human Diseases. *Austin J Nutr Food Sci* 2014;2(10):1051.
- de Baaij J.H., Hoenderop J.G., Bindels R.J. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015;95(1):1–46.
- Gromova O.A., Serov V.N., Kerimkulova N.V. et al. Mirovoj opit ispol'zovaniya piridocsina: experimental'naya b klinicheskaya baza primeneniya v acushersko-ginecologicheskoi praktike. *Ginecologia* 2013;85–92. Russian (Громова О.А., Серов В.Н., Керимкулова Н.В. и др. Мировой опыт использования пиридоксина: экспериментальная и клиническая база применения в акушерско-гинекологической практике. *Гинекология* 2013;1:85–92).
- Kolte D., Vijayaraghavan K., Khera S., Sica D.A., Frishman W.H. Role of magnesium in cardiovascular diseases. *Cardiol Rev* 2014;22(4):182–192.
- Gruber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients* 2015;7(9):8199–8226.
- Torshin I., Gromova O. Magnesium: fundamental studies and clinical practice. Nova Biomedical Publishers. NY, 2011.
- Song E.K., Kang S.M. Micronutrient Deficiency Independently Predicts Adverse Health Outcomes in Patients With Heart Failure. *J Cardiovasc Nurs* 2015;PMID: 26544174
- Egorova E.Y., Torshin I.Y., Gromova O.A., Martynov A.I. The use of cardiointervalography for diagnostic screening and evaluation of the efficiency of correction of magnesium deficiency and comorbid conditions. *Ter Arkh* PMID: 26824813 2015;87(8):16–28. Russian (Егорова Е.Ю., Торшин И.Ю., Громова О.А., Мартынов А.И. Использование кардиоинтервалографии для диагностического скрининга и оценки эффективности коррекции дефицита магния и патологическими состояниями. *Тер арх* PMID: 26824813 2015;87(8):16–28).
- Dey R., Rajappa M., Parameswaran S., Revathy G. Hypomagnesemia and atherogenic dyslipidemia in chronic kidney disease: surrogate markers for increased cardiovascular risk. *Clin Exp Nephrol* 2015;19(6):1054–1061. doi: 10.1007/s10157-015-1097-z. PMID: 25697595
- Silva A.P., Gundlach K., Bachel J. et al. Low Magnesium Levels and FGF-23 Dysregulation Predict Mitral Valve Calcification as well as Intima Media Thickness in Predialysis Diabetic Patients. *Int J Endocrinol* 2015;2015:308190. doi: 10.1155/2015/308190.
- Guerrero-Romero F., Flores-Garcena A., Saldaca-Guerrero S. et al. Obesity and hypomagnesemia. *Eur J Intern Med* 2016. pii: S0953-6205(16)30184-4.
- Barbagallo M., Dominguez L.J. Magnesium and type 2 diabetes. *World J Diabetes* 2015;6(10):1152–1157.
- Thongprayoon C., Cheungpasitporn W., Erickson S.B. Admission hypomagnesemia linked to septic shock in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Ren Fail* 2015;37(9):1518–1521.
- Nielsen F.H. Effects of magnesium depletion on inflammation in chronic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17(6):525–530.
- Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., Mao M.A. et al. Hypomagnesemia linked to depression: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J* 2015;45(4):436–440.
- Molina-Lopez J., Florea D., Quintero-Osso B. et al. Pyridoxal-5'-phosphate deficiency is associated with hyperhomocysteinemia regardless of antioxidant, thiamine, riboflavin, cobalamine, and folate status in critically ill patients. *Clin Nutr* 2016;35(3):706–712.
- Liu Z., Li P., Zhao Z.H. et al. Vitamin B₆ Prevents Endothelial Dysfunction, Insulin Resistance, and Hepatic Lipid Accumulation in Apoe (–/–) Mice Fed with High-Fat Diet. *J Diabetes Res* 2016;2016:1748065. doi: 10.1155/2016/1748065.
- Ekim M., Ekim H., Yilmaz Y.K. et al. Study on relationships among deep vein thrombosis, homocysteine & related B group vitamins. *Pak J Med Sci* 2015;31(2):398–402.
- Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Y. et al. Nedostatochnost' magniya – dostovernij factor riska komorbidnih sostoyanij: rezul'tati krupnmashtabnogo skringinga magnieвого statusa v regionax Rossii. *Farmateka* 2013;6(259):116–129. Russian (Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека* 2013;6(259):116–129).
- Chiuvе S.E., Sun Q., Curhan G.C. et al. Dietary and plasma magnesium and risk of coronary heart disease among women. *J Am Heart Assoc* 2013;2(2):e000114.
- Del Gobbo L.C., Imamura F., Wu J.H. et al. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2013;98(1):160–173.
- Ma J., Folsom A.R., Melnick S.L. et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. J Clin Epidemiol* 1995;48(7):927–940.
- Chiuvе S.E., Korngold E.C., Januzzi J.L. Jr. et al. Plasma and dietary magnesium and risk of sudden cardiac death in women. *Am J Clin Nutr* 2011;93(2):253–260.
- Scorza F.A., Albuquerque Md., Arida R.M., Cysneiros R.M. Serum levels of magnesium in sudden cardiac deaths among people with schizophrenia: hit or miss? *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70(10):814–816.
- Kopitsyna U.E., Grishina T.R., Torshin I.Y. et al. Very low magnesium levels in red blood cells as a significant factor in the etiopathogenesis of borderline disorders. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2015;11:85–96. Russian (Копицына У.Е., Гришина Т.Р., Торшин И.Ю. др. Сверхнизкий уровень магния в эритроцитах как значимый фактор патогенеза пограничных психических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова* 2015;11:85–96).
- Speich M., Bousquet B., Nicolas G. Concentrations of magnesium, calcium, potassium, and sodium in human heart muscle after acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1980;26(12):1662–1665.
- Hruby A., O'Donnell C.J., Jacques P.F. et al. Magnesium intake is inversely associated with coronary artery calcification: the Framingham Heart Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7(1):59–69.
- Barbagallo M., Dominguez L.J., Galioto A. et al. Oral magnesium supplementation improves vascular function in elderly diabetic patients. *Magnes Res* 2010;23(3):131–137.
- Shiga T., Wajima Z., Inoue T., Ogawa R. Magnesium prophylaxis for arrhythmias after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;117(5):325–333.
- Rimm E.B., Willett W.C., Hu F.B. et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1998;279(5):359–364.
- Michon P. Level of total and ionized magnesium fraction based on biochemical analysis of blood and hair and effect of supplemented magnesium (Slow Mag B₆) on selected parameters in hypertension of patients treated with various groups of drugs. *Ann Acad Med Stetin*. 2002;48:85–97.
- Joosten M.M., Gansevoort R.T., Mukamal K.J., Kootstra-Ros J.E. Urinary magnesium excretion and risk of hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study. *Hypertension* 2013;61(6):1161–1167.
- Rosanoff A. Magnesium supplements may enhance the effect of antihypertensive medications in stage I hypertensive subjects. *Magnes Res* 2010;23(1):27–40.
- Kass L., Weekes J., Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2012;66(4):411–418.
- van Dijk R.A., Rauwerda J.A., Steyn M. et al. Long-term homocysteine-

- lowering treatment with folic acid plus pyridoxine is associated with decreased blood pressure but not with improved brachial artery endothelium-dependent vasodilation or carotid artery stiffness: a 2-year, randomized, placebo-control *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(12):2072–2079.
36. Komarov F.I., Novikov V.S., Onikienko B.A. Effect of vitamin B6 on diuresis in patients with marked circulatory disorders. *Kardiologiya*. 1964;4:53–55. PMID: 14179781
 37. Vormann J., Gunther T., Hollriegel V., Schumann K. Pathobiochemical effects of graded magnesium deficiency in rats. *Z Ernährungswiss*. 1998;37 Suppl 1:92–97.
 38. Sheu J.R., Hsiao G., Shen M.Y. et al. Mechanisms involved in the antiplatelet activity of magnesium in human platelets. *Br J Haematol* 2002;119(4):1033–1041.
 39. Shechter M. The role of magnesium as antithrombotic therapy. *Wien Med Wochenschr* 2000;150(15–16):343–347.
 40. Martinez M., Cuskelly G.J., Williamson J. et al. Vitamin B-6 deficiency in rats reduces hepatic serine hydroxymethyltransferase and cystathionine beta-synthase activities and rates of in vivo protein turnover, homocysteine remethylation and transsulfuration. *J Nutr* 2000;130(5):1115–1123.
 41. Ambrosch A., Dierkes J., Lobmann R. et al. Relation between homocysteinaemia and diabetic neuropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001;18(3):185–192.
 42. Midttun O., Hustad S., Schneede J. et al. Plasma vitamin B-6 forms and their relation to transsulfuration metabolites in a large, population-based study. *Am J Clin Nutr* 2007;86(1):131–138.
 43. Shen J., Lai C.Q., Mattei J. et al. Association of vitamin B-6 status with inflammation, oxidative stress, and chronic inflammatory conditions: the Boston Puerto Rican Health Study. *Am J Clin Nutr* 2010;91(2):337–342.
 44. Morris M.S., Sakakeeny L., Jacques P.F. et al. Vitamin B-6 intake is inversely related to, and the requirement is affected by, inflammation status. *J Nutr* 2010;140(1):103–110.
 45. Chacko S.A., Song Y., Nathan L. et al. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. *Diabetes Care* 2010;33(2):304–310.
 46. de Oliveira Otto M.C., Alonso A., Lee D.H. et al. Dietary micronutrient intakes are associated with markers of inflammation but not with markers of subclinical atherosclerosis. *J Nutr* 2011;141(8):1508–1515.
 47. Liu Y.X., Guo Y.M., Wang Z. Effect of magnesium on reactive oxygen species production in the thigh muscles of broiler chickens. *Br Poult Sci* 2007;48(1):84–89.
 48. Sugano T., Nagai O. Effect of magnesium ion on brain mitochondrial respiration. I. Activation of brain mitochondrial phosphotransferases by magnesium ion. *J Biochem* 1971;70(3):417–427.
 49. Mahfouz M.M., Kummerow F.A. Effect of magnesium deficiency on delta 6 desaturase activity and fatty acid composition of rat liver microsomes. *Lipids* 1989;24(8):727–732.
 50. Beavis A.D., Powers M.F. On the regulation of the mitochondrial inner membrane anion channel by magnesium and protons. *J Biol Chem* 1989;264(29):17148–17155.
 51. Schinder A.F., Olson E.C., Spitzer N.C., Montal M. Mitochondrial dysfunction is a primary event in glutamate neurotoxicity. *J Neurosci* 1996;16(19):6125–6133.
 52. Mirica S.N., Duicu O.M., Trancota S.L. et al. Magnesium orotate elicits acute cardioprotection at reperfusion in isolated and in vivo rat hearts. *Can J Physiol Pharmacol* 2013;91(2):108–115.
 53. Zhang Y., Dong Y., Xu Z., Xie Z. Propofol and magnesium attenuate isoflurane-induced caspase-3 activation via inhibiting mitochondrial permeability transition pore. *Med Gas Res* 2012;2(1):20.

Поступила 25.05.16 (Received 25.05.16)

Синдром Бругада как причина внезапной смерти. Особенности диагностики и клинических проявлений у детей

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.63-71>

И.М. МИКЛАШЕВИЧ, М.А. ШКОЛЬНИКОВА

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Контактная информация: Миклашевич И.М. E-mail: miklashevich_i@mail.ru

Синдром Бругада — наследственное потенциально аритмогенное заболевание, относящееся к разряду каналопатий, которое проявляется синкопальными состояниями и внезапной смертью у лиц молодого возраста в отсутствие структурного заболевания сердца. В основе заболевания лежит генетически детерминированное нарушение функции ионных каналов кардиомиоцитов (натриевых, калиевых, кальциевых), фенотипически проявляющееся постоянным или транзиторным подъемом сегмента ST на электрокардиограмме, а также высоким риском развития полиморфной желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и внезапной смерти. У пациентов с высоким риском внезапной смерти единственным доказанным методом профилактики фатальных аритмий и внезапной смерти является имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

Ключевые слова: каналопатии, желудочковая тахикардия, внезапная смерть.

The Brugada Syndrome as a Cause of Sudden Death. Diagnostics and Clinical Manifestations in Children

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.63-71>

I.M. MIKLASHEVICH, M.A. SHKOLNIKOVA

Research Institute of Clinical Pediatrics named after Acad. Yu.E. Veltischeva Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contact information: Miklashevich I.M. E-mail: miklashevich_i@mail.ru

The Brugada syndrome is a hereditary potentially arrhythmogenic disease related to the category of channelopathies. It is manifested as syncopal states and sudden death in young people in the absence of structural cardiac disease. The basis of the disease is genetically determined abnormality of function of ionic channels of cardiomyocytes (sodium, potassium, calcium) phenotypically manifesting as sustained or transitory segment-ST elevation and high risk of polymorphic ventricular tachycardia, fibrillation, and sudden death. The only proven method of prevention of fatal arrhythmia and sudden death is cardioverter defibrillator implantation.

Key words: Brugada syndrome; children; channelopathies; ventricular tachycardia; sudden death.

Синдром Бругада (СБ) — наследственное, генетически детерминированное заболевание, которое характеризуется специфическим электрокардиографическим паттерном и высоким риском развития потенциально летальных аритмий. В основе заболевания лежит нарушение функции ионных каналов кардиомиоцитов — КМЦ (натриевых, калиевых, кальциевых), которое фенотипически проявляется в виде постоянного или чаще транзиторного подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) и обуславливает высокий риск развития полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ), фибрилляции желудочков (ФЖ) и внезапной смерти (ВС) [1]. Как правило, заболевание развивается в отсутствие основополагающей органической патологии сердца, хотя в ряде случаев могут выявляться незначительные структурные изменения.

История вопроса. В 1953 г. H. Osher и L. Wolff опубликовали клинико-электрокардиографическое наблюдение сочетания блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) и инфарктоподобного подъема сегмента ST у молодого человека без явных признаков органического заболевания сердца, коронарных артерий, а также электролитных нарушений [2].

В 1989 г. В. Martini и А. Nava описали 6 случаев ФЖ и ВС, у 2 из этих больных была документирована БПНПГ и подъем сегмента ST в правых прекардиальных отведениях [3]. Позже,

в 1992 г. Josep и Pedro Brugada, проанализировав данные 8 пациентов с рецидивирующими синкопальными состояниями (СС), эпизодами ВС вследствие ФЖ, а также БПНПГ и транзиторным подъемом сегмента ST в правых прекардиальных отведениях, предложили считать это новым клинико-электрокардиографическим синдромом, впоследствии названным по фамилии авторов [4]. Последующие многочисленные исследования с проведением ангиографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии сердца, биопсии миокарда не выявили у таких больных клинически значимых структурных заболеваний сердца и сосудов.

Синдром внезапной необъяснимой смерти встречается во всем мире, но наиболее часто (до 43 случаев на 100 000 человек в год) — в странах Восточной Азии, где этим термином обозначаются случаи необъяснимой смерти здоровых молодых мужчин в возрасте от 20 до 40 лет, возникающие, как правило, во сне или в покое, а также часто после обильного приема пищи [5, 6]. На Филиппинах этот синдром впервые был описан в 1917 г. под оригинальным названием Van-gun-gu («поднялся и застал» — на местном языке). В Японии синдром впервые идентифицирован как болезнь rokukuri («внезапная смерть») в 1959 г., в Таиланде и Лаосе — как laitai («смерть во сне»), на Гавайях — «dream disease». В этих краях существовало поверье о том, что, если человека разбудить в этот момент, можно избежать смерти [5–7].

Как самостоятельная нозологическая форма синдром внезапной необъяснимой смерти во сне был впервые идентифи-

© И.М. Миклашевич, М.А. Школьникова, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 10: 63—71

цирован в США в начале 80-х годов XX века у переселенцев из Восточной Азии [6]. В 2002 г. M. Vatta и соавт. показано, что «sudden unexpected nocturnal death syndrome» (SUNDS), описанный у жителей Восточной Азии, и СБ, описанный у европейцев, — генетически и патофизиологически идентичные состояния [8].

Демографические данные. СБ является редким заболеванием. Динамичность электрокардиографических признаков и неспецифичность клинических проявлений не позволяют достоверно оценить распространенность синдрома в общей популяции. Имеющиеся эпидемиологические данные показывают низкую распространенность СБ в общей популяции. Так, в европейских странах синдром встречается с частотой от 1,1 до 10 на 100 000 человек в возрасте старше 21 года [9—11]. Однако ряд экспертов считают, что истинная распространенность СБ намного выше и составляет от 1:2000 до 1:5000 [11].

Распространенность синдрома у детей неизвестна. Следует отметить, что 3 из первых 8 пациентов, впервые описанных братьями Бругада, на момент начала СБ было от 2 до 8 лет.

Клинические проявления СБ варьируют от длительного, в ряде случаев на протяжении всей жизни, бессимптомного течения до ФЖ и ВС в качестве первого и единственного симптома. Заболевание может манифестировать в любом возрасте: симптомы, обусловленные возникновением потенциально фатальных тахикардий, описаны у пациентов с СБ в возрасте от 2 дней до 84 лет [12]. Пик клинических проявлений в виде эпизодов ФЖ и ВС приходится на возраст 41 ± 15 лет. В 75—80% случаев поражаются мужчины. При этом фатальные аритмии, включая ФЖ, в 5 раз чаще регистрируются у лиц мужского пола. В 20—50% случаев семейный анамнез отягощен по ВС [11, 12].

В общей популяции частота ВС варьирует от 1,3 до 4,3 случая на 100 000 человек в год [12]. На ее долю приходится почти 19% всех ВС у детей в возрасте от 1 до 13 лет. СБ служит причиной около 4% всех случаев ВС и по крайней мере до 20% случаев всех ВС в отсутствие структурной патологии сердца [12—14]. В настоящее время доказано, что СБ является также одной из причин ВС у детей, в частности, умерших от синдрома ВС младенцев [15].

ЭКГ-паттерн Бругада — редкий феномен в общей популяции и чрезвычайно редкий у детей. Распространенность ЭКГ-паттерна Бругада в азиатских странах намного выше, чем в Европе и США. Так, тип I регистрируется у 0—0,36% взрослых в странах Азии, несколько реже — 0—0,25% в Европе и намного реже в США — 0,03%. Тип II регистрируется в 0,12—2,23% случаев в странах Азии, в 0,6% случаев в европейских странах и еще реже — в США (0,02%) [16—18]. Распространенность ЭКГ-паттерна у детей на несколько порядков ниже, чем у взрослых, и варьирует от 0,005% в Европе и до 0,0098% в Японии [15, 19]. Ввиду редкости заболевания изучение СБ у детей в большинстве случаев ограничено описанием единичных случаев. В многоцентровом исследовании СБ у детей, включавшем данные 13 европейских центров из 3 стран, выявлено только 30 детей [15]. В этих же центрах за тот же период времени выявлено более 700 взрослых больных с СБ. Последнее еще раз демонстрирует редкость заболевания в детском возрасте. В отличие от взрослых больных у детей не отмечается значительного преобладания лиц мужского пола (17 мальчиков и 13 девочек). В Российской Федерации систематическое изучение СБ у детей до настоящего времени не проводилось.

Этиология СБ. Данный синдром является генетическим, наследственно обусловленным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования и низкой (до 50%) степенью пенетрантности [20]. Это означает, что риск рождения больного ребенка у пациента с СБ вне зависимости от пола составляет 50%. Большинство больных СБ имеют пораженных родственников. Вероятность мутации *de novo* составляет не более 1% случаев.

В настоящее время установлены 17 генов, определяющих этиологию, патогенез и фенотипическую экспрессию разных молекулярно-генетических вариантов СБ. Описаны сотни мутаций в этих генах [20—23]. У большинства больных с СБ находят мутации в генах, контролирующих функцию натриевых каналов КМЦ, хотя в ряде случаев встречается поражение генов, кодирующих функцию калиевых и кальциевых каналов [24, 25].

У 20—30% взрослых больных и почти 71% детей с СБ выявляется мутация в гене *SCN5A* на коротком плече 3-й хромосомы (3p21). Этот ген кодирует структуру белка α -субъединицы кардиоспецифичной изоформы натриевых каналов, известной как NaV1.5, которая ответственна за формирование 0 фазы потенциала действия (ПД) КМЦ, играющей ключевую роль в электрической активности сердца. Первые мутации в гене *SCN5A* описаны в 1998 г. В настоящее время известны более 300 мутаций в этом гене, ассоциирующихся с СБ [21, 23, 25]. У 93% детей с верифицированной мутацией в гене *SCN5A* семейный анамнез отягощен случаями ВС [15].

Мутации в гене *SCN5A* не ограничены только СБ и фенотипически могут проявляться также III молекулярно-генетическим вариантом синдрома удлиненного интервала QT, синдромом ВС младенцев, синдромом Леви—Ленегра, синдромом слабости синусового узла (СССУ), семейной формой фибрилляции предсердий, а также аритмогенной дисплазией правого желудочка (ПЖ). Ряд мутаций в гене *SCN5A* могут быть представлены смешанными фенотипами и иметь множество «масок». С 2008 г. предложен термин «синдром поражения натриевых каналов сердца» [12, 23, 25].

Мутации в гене *SCN1B*, кодирующем β_1 -субъединицу натриевых каналов КМЦ, и *SCN3B*, кодирующем β_3 -субъединицу натриевых каналов КМЦ, ассоциируются с 5-м и 7-м вариантами СБ и встречаются в 1% случаев СБ [21—22]. Мутации в гене *GPD1-L*, вызывающие повреждение мембраны КМЦ и редукцию исходящего натриевого тока, ответственные за 2-й молекулярно-генетический вариант СБ, встречаются еще реже [25]. Показано, что мутация в гене *GPD1-L* также ассоциируется с синдромом ВС младенцев.

Описаны случаи мутаций в генах, кодирующих функцию калиевых каналов КМЦ и ассоциирующихся с развитием СБ, включая мутации в гене *KCNE3*, кодирующем β -субъединицу, регулирующую калиевый ток, а также поражение гена *KCNE5*, ранее идентифицированное у больных с идиопатической ФЖ [24].

Мутации в генах *CACNA1C* и *CACNB2B*, ответственные за нарушение детекции субъединицы L-типа кальциевых каналов, фенотипически могут проявляться комбинацией признаков СБ и синдрома укороченного интервала QT [26].

Ген, кодирующий каналы HCN4, влияет на частоту ритма сердца. Мутации в этом гене определяют наследственную предрасположенность к СССУ, а также к синдрому удлиненного интервала QT. В 2009 г. описана мутация в гене,

кодирующем канале HCN4, ассоциированная с развитием СБ [27].

Ряд мутаций в генах, в частности *KCNJ8*, ранее рассматривавшаяся в ассоциации с синдромом ранней реполяризации желудочков, также выявлен у больных с СБ [20].

В 2011 г. консенсусом экспертов Всемирного и Европейского общества аритмологов определены показания для проведения генетического тестирования у пациентов с СБ [25] (табл. 1).

Таблица 1. Показания для проведения генетического тестирования у пациентов с синдромом Бругада

Класс I

Молекулярно-генетическое тестирование рекомендовано ближайшим родственникам больного в случае идентификации у него мутации, ассоциирующейся с синдромом Бругада

Класс II

Молекулярно-генетическое тестирование может быть рекомендовано во всех случаях, когда на основании анамнеза заболевания, клинических признаков, электрокардиографии в покое и после провокационных проб получены критерии синдрома Бругада

Патогенез СБ. В нормальном сердце существует равновесие между входящими натриевыми и кальциевыми токами и исходящими токами калия, формирующее ПД КМЦ. При СБ этот баланс нарушен. Период проницаемости мембраны для ионов натрия, продолжительностью лишь несколько миллисекунд (ток «быстрых» натриевых каналов), формирует 0 фазу ПД КМЦ. Нарушение функции натриевых каналов мембраны КМЦ, проявляющееся в подавлении быстрого входящего тока Na (INa) и, как следствие, в преобладании исходящего калиевого тока (Ito), приводящее к изменению высоты и конфигурации ПД, лежит в основе патогенеза СБ [28].

В настоящее время существуют 2 гипотезы патогенеза формирования специфического ЭКГ-паттерна СБ и последующего запуска ЖТ, трансформирующейся в ФЖ.

Гипотеза нарушения реполяризации: различная степень экспрессии натриевых каналов, как на уровне отдельных слоев сердечной стенки, так и на разных участках миокарда, приводит к появлению дисперсии потенциала и возникновению вольтажного градиента между эпикардом и эндокардом (трансмуральный градиент) и между выводным отделом ПЖ и другими участками ПЖ (трансрегиональный градиент) [28, 29].

Гипотеза нарушения деполяризации: нарушение проводимости, особенно по ПЖ, в сочетании с незначительно выраженными структурными аномалиями играет роль в патогенезе СБ. Последнее подтверждается выявлением поздних, а также фрагментированных потенциалов в области передней стенки выводного тракта ПЖ и нарушением локальной сократимости свободной стенки ПЖ после инъекции аймалина [30,31].

Натриевые каналы распространены неравномерно: их больше содержится в миокарде ПЖ по сравнению с левым. При этом наибольшая экспрессия натриевых каналов наблюдается в выводном тракте ПЖ. Поэтому в большинстве случаев СБ аритмогенный субстрат находят именно в выводном тракте ПЖ [29].

Молекулярные механизмы, лежащие в основе различий в электрофизиологии СБ у лиц мужского и женского пола, неясны. По крайней мере, на моделях животных показано, что экспрессия натриевых каналов в выводном тракте ПЖ более выражена у особей мужского пола. Электрофизиологический эффект тестостерона может проявиться в виде сокращения ПД в миокарде ПЖ, что может быть причиной развития ЖТ.

Важную роль тестостерона в реализации СБ демонстрируют случаи нормализации ЭКГ у пациентов с СБ после орхэктомии в связи с раком простаты [32, 33].

Ряд модулирующих факторов может служить пусковым моментом для появления ЭКГ-паттерна и клинической манифестации СБ, включая лихорадку, обильный прием пищи или другие различные ваготонические состояния, а также электролитные нарушения, алкогольную и кокаиновую интоксикацию (рис. 1). Целый спектр медицинских препаратов ассоциируется с риском развития СБ. Это многие антиаритмические препараты всех 4 классов, в первую очередь блокаторы натриевых каналов, а также ваготоники, антидепрессанты, ряд анальгетиков, одновременный прием глюкозы и инсулина и т.д. Сведения о веществах, которые либо запрещены, либо их следует избегать больным СБ, постоянно пополняются и публикуются на сайте www.brugadadrugs.org [34].

Наиболее частым пусковым фактором развития ЖТ у детей с СБ служит лихорадка любой этиологии. Так, первыми описанными братьями Бругада пациентами были дети, страдающие рецидивирующими СС, обусловленными ФЖ на фоне фебрилитета [4]. Истинный механизм влияния температуры фактора на функцию натриевых каналов остается неизвестным. Ряд экспериментальных данных свидетельствует, что при нарушенной функции натриевых каналов КМЦ ЭКГ-паттерн Бругада появляется при повышении температуры тела до 39°C и выше [35]. При этом риск развития угрожающих жизни аритмий на фоне лихорадки не является специфичным только для больных СБ. Описаны случаи прогрессивного удлинения интервала QT и развития ЖТ на фоне лихорадки у больных со 2-м молекулярно-генетическим вариантом синдрома удлиненного интервала QT. Вероятно, у больных с генетически детерминированным нарушением функции натриевых и калиевых токов под воздействием температурного фактора происходит быстрая инактивация функции соответствующего канала с последующим запуском каскада патологических молекулярных механизмов и развития ЖТ [35, 36].

Электрокардиографические критерии паттерна Бругада. Электрокардиографические признаки СБ динамичны, степень и форма подъема сегмента ST в правых прекардиальных отведениях варьируют. В 2012 г. согласованное мнение экспертов оставило в качестве устойчивых ЭКГ-феноменов только 2 из 3 ранее описанных ЭКГ-паттернов СБ, общим критерием которых является специфическое изменение морфологии желудочкового комплекса в виде единого комплекса QRS-T с подъемом сегмента ST не менее чем в одном из правых прекардиальных отведений в отсутствие органического заболевания сердца [37].

Тип I (сводчатый) устанавливается при подъеме сегмента ST ≥ 2 мм в виде свода с постепенным (без зубца r') снижением до изолинии и переходом в отрицательную фазу зубца T, регистрируемого не менее чем в одном из правых прекардиальных отведений при расположении электродов ЭКГ во втором, третьем или четвертом межреберье. Изменения возникают спонтанно или после введения блокаторов натриевых каналов. Соотношение высоты подъема точки J и высоты сегмента ST через 80 мс в отведениях V_1-V_2 более 1 (индекс Corrado, 2010) (рис. 2) [38, 39].

Тип II (седловидный) устанавливается при высоком $r' \geq 2$ мм, переходящем в косонисходящий сегмент ST с последующим

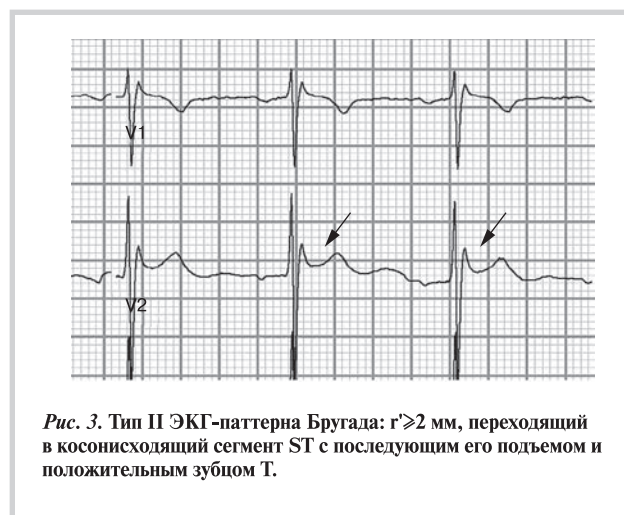
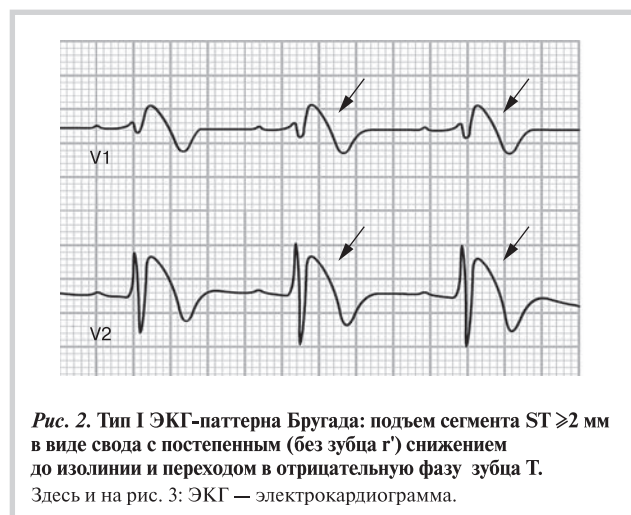
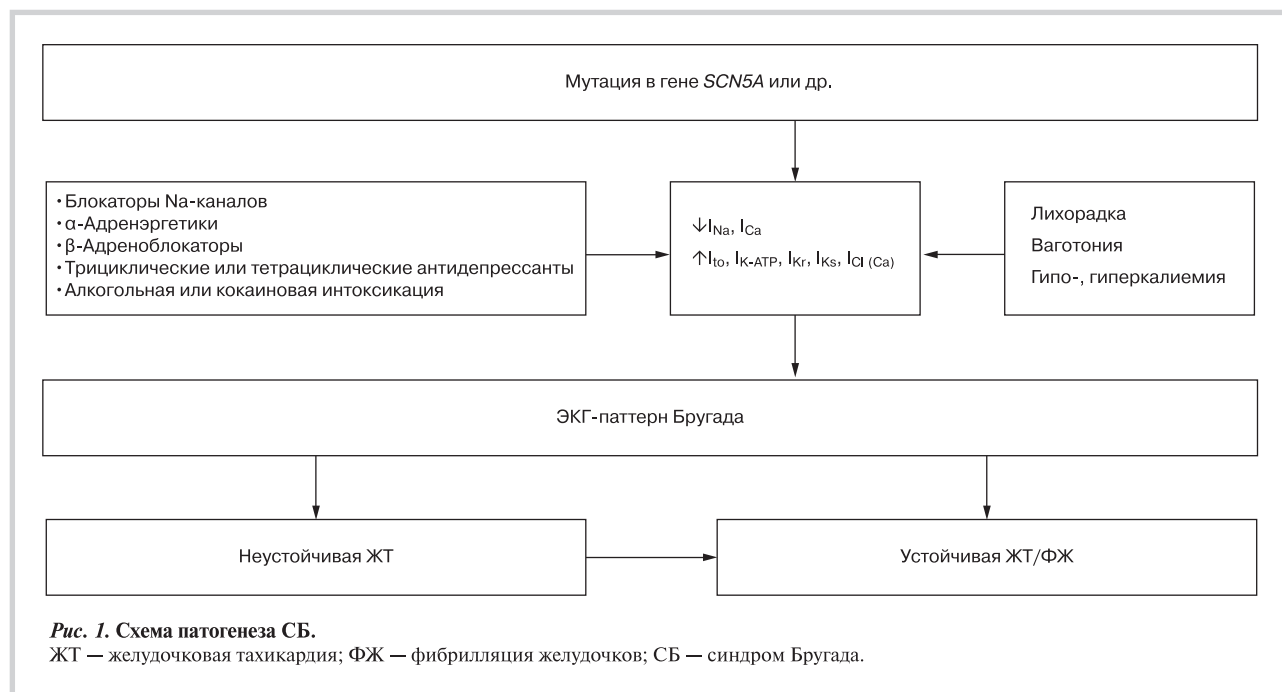
его подъемом и положительным зубцом Т, регистрируемых не менее чем в одном из правых прекардиальных отведений при расположении электродов ЭКГ во втором, третьем или четвертом межреберье. Угол β , сформированный восходящей частью зубца S и нисходящей частью зубца r', составляет 58° и более (чувствительность 79%, специфичность 84%) [39]. Продолжительность основы треугольника, сформированного отрезком 5 мм восходящей части и нисходящим плечом зубца r', составляет более 3,5 мм (чувствительность 81%; специфичность 82%) (рис. 3) [40].

ЭКГ-паттерн Бругада может сопровождаться другими аномалиями на ЭКГ: возможное увеличение интервала QT в правых прекардиальных отведениях; нарушение атриовентрикулярной (АВ) проводимости: возможно, за счет удлинения HV-интервала; нарушение внутрисердечной проводимости в виде замедления проводимости по ПЖ с увеличением продолжительности комплекса QRS в правых прекардиальных отведениях по сравнению с левыми; наджелудочковые арит-

мии, наиболее часто — предсердные тахи-аритмии, мерцательная аритмия; СССУ.

Комплекс изменений на ЭКГ при паттерне СБ следует дифференцировать от проявлений атипичной БПНПГ, синдрома ранней реполяризации желудочков, аритмогенной дисплазии ПЖ, инфаркта миокарда, стенокардии Принцметала, перикардитов, тромбоэмболии легочной артерии, расслаивающей аневризмы аорты, нервно-мышечной дистрофии Дюшена, дефицита тиамина, гиперкалиемии, гиперкальциемии, изменений ЭКГ у больных с деформацией грудной клетки, механической компрессией выносящего тракта ПЖ при гемоперикарде или опухоли средостения, а также у профессиональных спортсменов [41, 42].

Вариабельность признаков СБ на ЭКГ очень высока. Фенотипические признаки СБ зависят от состояния вегетативной нервной системы. Так, введение изопроterenола может сделать менее четкими признаки СБ на ЭКГ, а введение ацетилхолина — усилить. Прояснить ситуацию при нечеткой



или спорной картине на ЭКГ, подозрительной на наличие ЭКГ-паттерна СБ, может проба с блокаторами натриевых каналов. Однако чувствительность провокационных проб также может варьировать и зависит в свою очередь от типа препарата, позиции правых прекардиальных электродов, молекулярно-генетического варианта СБ, степени экспрессии гена и генетического полиморфизма. При этом молекулярно-генетическое тестирование СБ в нашей стране не применяется для диагностики из-за низкой чувствительности теста. Чувствительность провокационных тестов у больных с мутацией *SCN5A* составляет 71–80%. У пациентов с документированным I типом ЭКГ-паттерна СБ и ВС в анамнезе чувствительность теста может достигать 100% [4, 41].

Принимая во внимание возможный риск развития угрожающих жизни состояний, медикаментозные провокационные пробы проводят при непрерывном мониторинге ЭКГ и мониторинге артериального давления в условиях специализированных антиаритмических центров. Мониторинг ЭКГ продолжают до полной нормализации ЭКГ, но не менее 30 мин от момента введения препарата. Используемые препараты представлены в табл. 2 [12, 43]. Персонал, проводящий пробу, должен быть полностью осведомлен о фармакокинетике и фармакодинамике вводимых препаратов.

В отсутствие симптомов и положительного семейного анамнеза специфические признаки на ЭКГ рассматриваются как ЭКГ-паттерн Бругада. Несмотря на то что выделяют 2 типа ЭКГ-паттерна Бругада, патогномичным является только I тип [12, 37].

Критериями постановки диагноза СБ являются сочетание нескольких признаков [12]:

1) спонтанного или индуцированного введением антиаритмических препаратов I класса I типа ЭКГ-паттерна СБ. При наличии II типа ЭКГ-паттерна диагноз СБ устанавливается, если внутривенное введение антиаритмического препарата I класса приводит к трансформации в I тип;

2) не менее одного из следующих факторов: документированная спонтанная полиморфная ЖТ и/или ФЖ; индуцируемая при программированной стимуляции желудочков ЖТ; случаи ВС у лиц в возрасте моложе 45 лет в семейном анамнезе; наличие I типа ЭКГ-паттерна у родственников; необъяснимые СС, ассоциированные с тахикардией; приступы ночного мучительного (агонального) дыхания.

В случае бессимптомного течения заболевания у взрослых пациентов со спонтанным или индуцированным I типом ЭКГ-паттерна дополнительными факторами, позволяющими установить диагноз СБ, являются: исчезновение подъема сегмента ST в правых прекардиальных отведениях на пике физической нагрузки с последующим его появлением на стадии восстановления [44]; наличие АВ-блокады I степени и отклонения электрической оси сердца влево при синусовом ритме [41, 42];

Таблица 2. Препараты, используемые для верификации синдрома Бругада

Препарат	Доза и способ введения	Длительность введения, мин
Аймалин	1 мг/кг внутривенно медленно	10
Флекаинид	2 мг/кг внутривенно медленно (максимально 150 мг)	10
Прокаинамид	10 мг/кг внутривенно медленно	20–30
Пилсикаинид	1 мг/кг внутривенно медленно	10

наличие фибрилляции предсердий [42]; выявление поздних потенциалов желудочков при проведении ЭКГ высокого разрешения [45]; фрагментированный комплекс QRS [4,46]; макроральтернация ST-T, желудочковая экстрасистолия с морфологией комплекса QRS по типу блокады левой ножки пучка Гиса, зарегистрированные при суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру [47]; продолжительность эффективного рефрактерного периода желудочков менее 200 мс и продолжительность интервала HV менее 460 мс при внутрисердечном электрофизиологическом исследовании [48].

Данные критерии имеют диагностическое значение у взрослых больных с СБ в отсутствие доказанной структурной, в том числе коронарной патологии сердца.

Клинические проявления. Такие значительно варьируют от полностью бессимптомного течения до ВС как первого клинического проявления. Помимо ВС клиническая симптоматика СБ может проявляться СС, приступами сердцебиения. Характерные для взрослых больных кардиалгии и приступы ночного агонального дыхания [12] не описаны у детей. Почти у 60% больных СБ может длительное время оставаться бессимптомным. Во взрослой популяции СБ рассматривается как заболевание, характерное для молодых мужчин со средним возрастом смерти около 40 лет. У детей средний возраст на момент диагностики заболевания составляет $8,0 \pm 5,5$ года, при этом различия в возрасте у больных с симптомами и без симптомов не выявляются: $6,8 \pm 5,0$ и $8,7 \pm 4,0$ года соответственно, так же как не выявляется преобладания лиц мужского пола [15].

Самым частым клиническим проявлением СБ у детей являются СС. Их испытывают более 90% больных с симптомами. В 16% случаев у детей первым клиническим проявлением является ВС. Основная причина СС и ВС у детей с СБ — развитие ФЖ и ЖТ, чаще полиморфной, реже мономорфной правожелудочковой. У 11–14% больных выявляют пароксизмы наджелудочковой тахикардии, в том числе мерцание или трепетание предсердий. В 6% случаев имеются признаки СССУ, клинические проявления которого также могут быть причиной СС. В 90% случаев симптомы возникают в покое, во сне, и крайне редко в активном состоянии. Клинические проявления при СБ имеют выраженную циркадность. Пик их приходится на период от 24:00 до 6:00 ч. Возникновение симптомов провоцируется лихорадкой, приемом обильной пищи или любыми другими состояниями, сопровождающимися избыточной ваготонией. У детей в 45% случаев ВС и СС провоцирующим фактором служит лихорадка разной этиологии. По данным V. Probst и соавт. (2007), диагноз СБ у детей в 3,3% случаев устанавливался при обследовании по поводу остановки сердца в анамнезе, в 30% случаев в связи с СС, ассоциированными с аритмией, в 56% случаев — при семейном обследовании. Все больные с симптомами, как правило, имеют отягощенный семейный анамнез. У 56% детей с СБ диагноз устанавливался на основании документированного спонтанного I типа ЭКГ-паттерна, у остальных 44% — после медикаментозных провокационных проб [15].

Стратификация риска и тактика ведения. С момента первого описания Josep и Pedro Brugada нового клинко-электрокардиографического синдрома своеобразный ЭКГ-паттерн, ассоциирующийся с фатальными аритмиями, вызывал большой интерес у ученых и клиницистов. За прошедшие 20 лет в мире опубликовано более 2000 работ на эту тему. Большая часть исследований посвящена поиску факторов риска развития ФЖ и ВС у больных

с СБ. Мета-анализ длительных проспективных многоцентровых исследований, объединивший данные более 1500 больных с СБ, показал, что основными факторами, ассоциирующимися с неблагоприятным прогнозом у больных с СБ, являются I тип ЭКГ-паттерна, возникающий спонтанно, клинические проявления заболевания, включая СС и остановку сердца в анамнезе, а также мужской пол [4, 45–57]. Риск развития ФЖ в 10–15 раз ниже в группах больных с бессимптомным СБ по сравнению с больными с симптомами: частота фатальных случаев составила 0,5–1% в год у больных без симптомов и 7,7–10% у больных с документированной ФЖ в анамнезе [48–52]. Эти же исследования показали, что I тип ЭКГ-паттерна СБ, возникающий спонтанно, является независимым предиктором желудочковых тахикардий у больных с СБ. Риск фатальных аритмий увеличивается в 2–3 раза при возникновении СС у больного со спонтанным I типом ЭКГ-паттерна СБ [48, 49].

О значительном (до 80%) преобладании лиц мужского пола среди больных с СБ известно давно. Более высокая по сравнению с женщинами распространенность спонтанного I типа ЭКГ-паттерна Бругада, большая частота симптомов и индуцируемости ФЖ при программированной стимуляции желудочков определяют более высокий риск развития фатальных аритмий и ВС у мужчин с СБ [53, 54].

В спорных случаях, либо в отсутствие симптомов предлагается использовать новые, дополнительные факторы, ассоциирующиеся с неблагоприятным прогнозом у больных с СБ, включая фрагментированный комплекс QRS, синдром ранней реполяризации желудочков, определяемый в нижелатеральных отведениях ЭКГ, макроскопическую альтернацию зубца Т при стандартной ЭКГ и суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру, а также эффективный рефрактерный период желудочков 200 мс и менее [45–51].

Напротив, данные о прогностической роли отягощенного семейного анамнеза по ВС, наличии мутации в гене *SCN5A*, а также индуцированной при программированной стимуляции ФЖ противоречивы. Хотя в большинстве европейских исследований не получили убедительных доказательств взаимосвязи наследственной отягощенности по ВС и риска развития ФЖ у больных с СБ, ассоциация частых случаев ВС в семейном анам-

незе и фатальных аритмий считается общепризнанной [49–53]. В исследовании S. Katakura и соавт. (2009) на основании данных национального регистра Японии показано, что наличие в семейном анамнезе случаев ВС в возрасте моложе 45 лет является независимым предиктором ФЖ у больных с СБ [50].

Доказанными факторами, формирующими прогноз и влияющими на тактику ведения детей с СБ, являются следующие:

1) наличие спонтанного I типа ЭКГ-паттерна Бругада: симптомы заболевания развиваются у 59% детей со спонтанным и только у 7% детей с индуцированным I типом ЭКГ-паттерна Бругада. При этом 90% всех детей с СБ, испытывающих СС и ВС, имели спонтанный I тип ЭКГ-паттерна Бругада; 2) ВС, СС в анамнезе; 3) документированная спонтанная ЖТ или ФЖ [12].

Ни возраст, ни пол не являются факторами риска развития клинических проявлений СБ у детей. Около 85% больных с СБ имеют хотя бы одного родственника с СБ, у 30% семейный анамнез отягощен случаями ВС. При этом взаимосвязи со случаями ВС в семье и риском развития симптомов СБ у детей не получено [14, 15].

Лечение. Для пациентов с высоким риском единственным доказанным методом профилактики фатальных аритмий и ВС является имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Для пациентов без симптомов стратификация риска до настоящего времени не определена. При этом решение об ИКД в этой группе пациентов должно быть тщательно взвешено и обосновано. При несомненной важности положительного семейного анамнеза большинство экспертов не рассматривают имеющийся риск у пациентов без симптомов как значительный. Как альтернатива ИКД в этой группе больных рассматривается профилактический прием антиаритмического препарата IA класса хинидина. Этот же препарат может использоваться для профилактики «электрического шторма» у пациентов с СБ после ИКД. Есть описание использования денопамина, цилостазола и бепридила с этой же целью у взрослых больных.

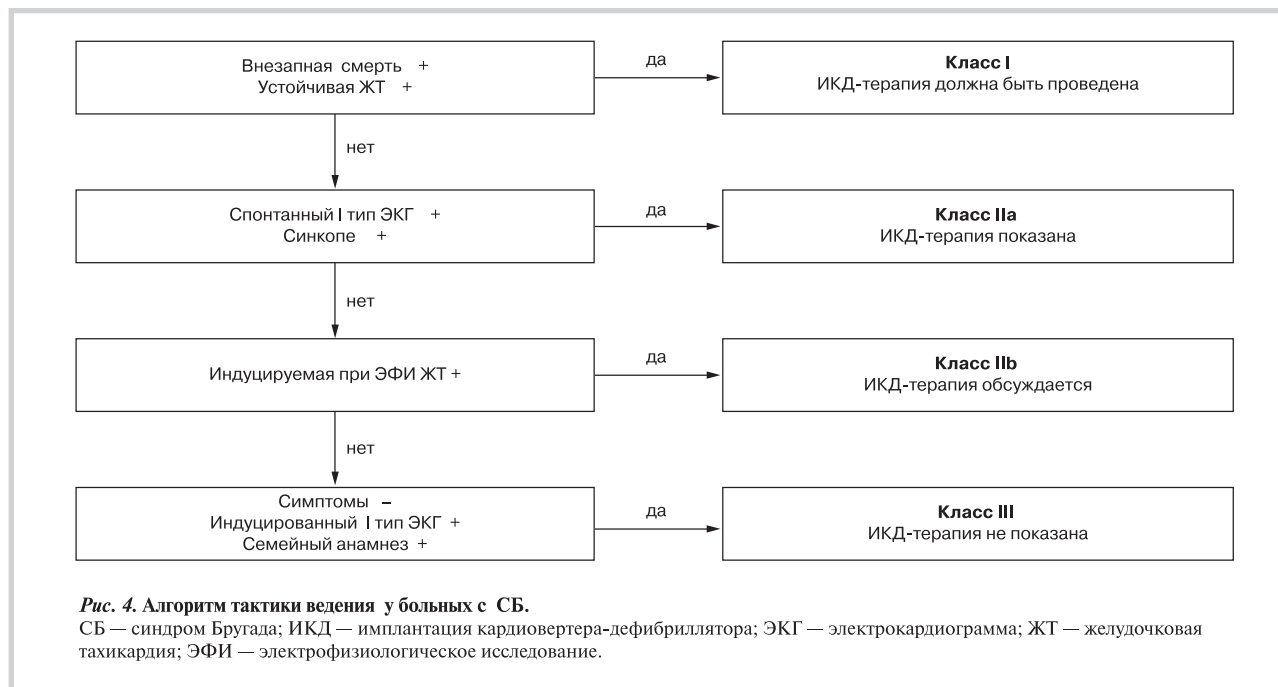
Для экстренного купирования приступа ЖТ у больных с СБ или «электрического шторма» может быть эффективен изопроterenол.

Консенсус экспертов Всемирного и Европейского общества аритмологов, определяя в 2013 г. показания к диагностике и диф-

Таблица 3. Рекомендации по тактике ведения больных с СБ

Рекомендации	Класс
1. Всем пациентам с установленным диагнозом СБ рекомендовано: а) избегать приема препаратов, которые могут индуцировать подъем сегмента ST в правых прекардиальных отведениях; б) избегать приема алкоголя; в) при лихорадке — немедленный прием жаропонижающих препаратов;	Класс I
2. ИКД рекомендована всем пациентам с подтвержденным СБ: а) выжившим после ВС и/или; б) документированной спонтанной устойчивой ЖТ с/без СС	
1. ИКД может быть рекомендована пациентам со спонтанным I типом ЭКГ и СС, ассоциированными с ЖТ в анамнезе. 2. Медикаментозная терапия хинидином может быть рекомендована пациентам с СБ и «электрическим штормом», обусловленным более 2 эпизодами ЖТ/ФЖ в течение 24 ч. 3. Медикаментозная терапия хинидином может быть назначена пациентам, которым рекомендована ИКД-терапия, но имеющим противопоказания для имплантации либо отказывающимся от процедуры и/или имеющим документированную наджелудочковую тахикардию, обуславливающую необходимость в постоянной антиаритмической терапии. 4. Для купирования приступов тахикардии может быть рекомендован изопроterenол	Класс IIa
1. ИКД обсуждается у пациентов с СБ с индуцированной ЖТ/ФЖ при программированной стимуляции желудочков. 2. Терапия хинидином обсуждается у пациентов со спонтанным I типом ЭКГ-паттерна бессимптомного СБ. 3. Радиочастотная катетерная абляция может обсуждаться у пациентов с СБ и «электрическим штормом» и/или с повторными эпизодами мотивированных срабатываний ИКД	
ИКД не рекомендована у пациентов с бессимптомным СБ с медикаментозно индуцированным I типом ЭКГ-паттерна и отягощенным семейным анамнезом по ВС	Класс III

Примечание. СБ — синдром Бругада; ИКД — имплантация кардиовертера-дефибриллятора; ВС — внезапная смерть; ЖТ — желудочковая тахикардия; СС — синкопальные состояния; ЭКГ — электрокардиограмма; ФЖ — фибрилляция желудочков.



ференцированной тактике ведения наследственных аритмий, принял рекомендации для больных с СБ (табл. 3) [42].

Алгоритм тактики ведения у больных с СБ представлен на рис. 4.

Заключение

Синдром Бругада — редкая форма наследственных каналопатий у детей. Основными факторами, влияющими на прогноз и определяющими тактику ведения этих больных, является сочетание спонтанного I типа электрокардиографического (ЭКГ) паттерна Бругада и тяжелых симптомов, ассоциирующихся с фатальными аритмиями. Напротив, прогноз у больных с индуцированным I типом ЭКГ-паттерна в отсутствие симптомов рассматривается как более благоприятный, однако риски все-таки существуют. Наиболее частым провоци-

рующим фактором развития симптомов у детей с синдромом Бругада является лихорадка любой этиологии. Мониторинг электрокардиограммы и адекватная жаропонижающая терапия обязательны в этой группе пациентов. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора является основным методом профилактики внезапной сердечной смерти у больных из группы высокого риска. Терапия хинидином рассматривается как альтернатива или дополнение к имплантации кардиовертера-дефибриллятора. В Российской Федерации систематическое изучение синдрома Бругада у детей не проводилось. Для определения закономерностей клинического течения, определения и мониторинга факторов риска у детей с синдромом Бругада необходимо объединение усилий многих педиатрических антиаритмических центров для выработки наиболее эффективной и безопасной стратегии ведения этой сложной группы пациентов.

Сведения об авторах:

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Школьникова М.А. — д.м.н., проф., директор Института.

Миклашевич И.М. — к.м.н., зав. отделением кардиологии.

E-mail: miklashevich_i@mail.ru

Information about the author:

Research Institute of Clinical Pediatrics named after Acad. Yu.E. Veltischeva Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Miklashevich I.M. — PhD.

E-mail: miklashevich_i@mail.ru

Литература/REFERENCES

1. Brugada P., Benito B., Brugada R., Brugada J. Brugada Syndrome: Update 2009. *Hellenic J Cardiol* 2009;50:352–337.
2. Osher H.L., Wolff L. Electrocardiographic pattern simulating acute myocardial injury. *Am J Med Scie* 1953;226(5):541–545.
3. Martini B., Nava A., Thiene G., Buja G.F., Canciani B., Scognamiglio R., Daliento L., Dalla Volta S. Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am Heart J* 1989;116:1203–1209.
4. Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J American College Cardiology* 1992;20:1391–1396.

5. Gervacio-Domingo G., Punzalan F., Amarillo M., Dans A. Sudden unexplained death during sleep occurred commonly in the general population in the Philippines: a sub study of the National Nutrition and Health Survey. *J Clin Epidemiol* 2007;60(6):567–571.
6. Baron R.C., Thacker S.B., Gorelkin L., Vernon A.A., Taylor W.R., Choi K. Sudden Death Among Southeast Asian Refugees: An Unexplained Nocturnal Phenomenon. *J Am Med Assoc* 1983;250(21):2947–2951.
7. Nademanee K., Veerakul G., Nimmannit S., Chaowakul V., Bhuripanyo K., Likittanasombat K., Tunsanga K., Kuasirikul S., Malasit P., Tansupasawadikul S., Tatsanavivat P. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997;96:2595–2600.
8. Vatta M., Dumaine R., Varghese G., Richard T.A., Shimizu W., Aihara N., Nademanee K., Brugada R., Brugada J., Veerakul G., Li H., Bowles N.E., Brugada P., Antzelevitch C., Towbin J.A. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Human Mole Genet* 2002;11:337–345.
9. Holst A.G., Jensen H.K., Eschen O., Henriksen F.L., Kanters J., Bundgaard H., Svendsen J.H., Haunsø S., Tfelt-Hansen J. Low disease prevalence and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shock rate in Brugada syndrome: a nationwide study. *Europace* 2012;14:1025–1029.
10. Gallagher M.M., Forleo G.B., Behr E.R., Magliano G., De Luca L., Morgia V., De Liberato F., Romeo F. Prevalence and significance of Brugada-type ECG in 12,012 apparently healthy European subjects. *International J Cardiol* 2008;130:44–48.
11. Pieter G.P. About Brugada syndrome and its prevalence. *Europace* 2012;14:925–928.
12. Antzelevitch C., Brugada P., Borggrefe M., Brugada J., Brugada R., Corrado D., Gussak I., LeMarec H., Nademanee K., Perez Riera A.R., Shimizu W., Schulze-Bahr E., Tan H., Wilde A. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111(5):659–670.
13. Wren C., O'Sullivan J., Wright C. Sudden death in children and adolescents. *Heart* 2000;83(4):410–413.
14. Priori S.G., Napolitano C., Giordano U., Collisani G., Memmi M. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet* 2000;355(9206):808–809.
15. Probst V., Denjoy I., Meregalli P.G., Amirault J.C., Sacher F., Mansourati J., Babuty D., Villain E., Victor J., Schott J.J., Lupoglazoff J.M., Mabo P., Veltmann C., Jesel L., Chevalier P., Clur S.A., Haissaguerre M., Wolpert C., Le Marec H., Wilde A.A. Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation* 2007;115(15):2042–2048.
16. Pecini R., Cedergreen P., Theilade S., Haunsø S., Theilade J., Jensen G. B. The prevalence and relevance of the Brugada-type electrocardiogram in the Danish general population: data from the Copenhagen City Heart Study. *Europace* 2010;12(7):982–986.
17. Yoko Miyasaka, Hisako Tsuji, Koichi Yamada, Satoshi Tokunaga, Daiki Saito, Yusuke Imuro, Noriko Matsumoto, Toshiji Iwasaka. Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(3):771–774.
18. Furuhashi M., Uno K., Tsuchihashi K., Nagahara D., Hyakukoku M., Ohtomo T., Satoh S., Nishimiya T., Shimamoto K. Prevalence of asymptomatic ST segment elevation in right precordial leads with right bundle branch block (Brugada-type ST shift) among the general Japanese population. *Heart* 2001;86(2):161–166.
19. Yamakawa Y., Ishikawa T., Uchino K., Mochida Y., Ebina T., Sumita S., Kobayashi T., Matsushita K., Matsumoto K., Ohkusu Y., Nishizawa T., Takigiku K., Iwamoto M., Kimura K., Umemura S. Prevalence of right bundle-branch block and right precordial ST-segment elevation (Brugada-type electrocardiogram) in Japanese children. *Circulation* 2004;68(4):275–279.
20. Campuzano O., Brugada R., Iglesias A. Genetics of Brugada syndrome. *Cur Opin Cardiol* 2010;25(3):210–215.
21. Watanabe H., Koopmann T.T., Le Scouarnec S., Yang T., Ingram C.R., Schott J.J., Demolombe S., Probst V., Anselme F., Escande D., Wiesfeld A.C., Pfeufer A., Kääh S., Wichmann H.E., Hasdemir C., Aizawa Y., Wilde A.A., Roden D.M., Bezzina C.R. Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Investigat* 2008;118(6):2260–2268.
22. Hu D., Barajas-Martinez H., Burashnikov E., Springer M., Wu Y., Varro A., Pfeiffer R., Koopmann T.T., Cordeiro J.M., Guerchicoff A., Pollevick G.D., Antzelevitch C. A mutation in the beta 3 subunit of the cardiac sodium channel associated with Brugada ECG phenotype. *Circulation: Cardiovascular Genetics* 2009;2(3):70–78.
23. Remme C.A., Wilde A.A., Bezzina C.R. Cardiac sodium channel overlap syndromes: different faces of SCN5A mutations. See comment in *PubMed Commons below Trends in cardiovascular medicine* 2008;18(3):78–87.
24. Delpón E., Cordeiro J.M., Núñez L., Thomsen P.E., Guerchicoff A., Pollevick G.D., Wu Y., Kanters J.K., Larsen C.T., Hofman-Bang J., Burashnikov E., Christiansen M., Antzelevitch C. Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada syndrome. *Circulation: Arrhythmia and electrophysiology* 2008;1(3):209–218.
25. Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S., Berul C., Brugada R., Calkins H., Camm A.J., Ellinor P.T., Gollob M., Hamilton R., Hershberger R.E., Judge D.P., Le Marec H., McKenna W.J., Schulze-Bahr E., Semsarian C., Towbin J.A., Watkins H., Wilde A., Wolpert C., Zipes D.P. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2011;13(8):1077–1109.
26. Burashnikov E., Pfeiffer R., Barajas-Martinez H., Delpón E., Hu D., Desai M., Borggrefe M., Häissaguerre M., Kanter R., Pollevick G.D., Guerchicoff A., Laiño R., Marieb M., Nademanee K., Nam G.B., Robles R., Schimpf R., Stapleton D.D., Viskin S., Winters S., Wolpert C., Zimmern S, Veltmann C., Antzelevitch C. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2010;7(12):1872–1882.
27. Crotti L., Marcou C.A., Tester D.J., Castelletti S., Giudicessi J.R., Torchio M., Medeiros-Domingo A., Simone S., Will M.L., Dagradi F., Schwartz P.J., Ackerman M.J. Spectrum and Prevalence of Mutations Involving BrS1- Through BrS12-Susceptibility Genes in a Cohort of Unrelated Patients Referred for Brugada Syndrome Genetic Testing: Implications for Genetic Testing. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(15):1410–1418.
28. Lambiase P.D., Ahmed A.K., Ciaccio E.J., Brugada R., Lizotte E., Chaubey S., Ron Ben-Simon, Chow A.W., Lowe M.D., McKenna W.J. High-Density Substrate Mapping in Brugada Syndrome: Combined Role of Conduction and Repolarization Heterogeneities in Arrhythmogenesis. *Circulation* 2009;120:106–117.
29. Yan Gan-Xin, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999;100:1660–1666.
30. Postema P.G., van Dessel P.F., Kors J.A., Linnenbank A.C., van Herpen G., Ritsema van Eck H.J., van Geloven N., de Bakker J.M., Wilde A.A., Tan H.L. Local depolarization abnormalities are the dominant pathophysiological mechanism for type 1 electrocardiogram in Brugada syndrome: a study of electrocardiograms, vectorcardiograms, and body surface potential maps during ajmaline provocation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(8):789–797.
31. Tukkie R., Sogaard P. Vleugels J., de Groot I.K., Wilde A.A., Tan H.L. Delay in right ventricular activation contributes to Brugada syndrome. *Circulation* 2004;109(10):1272–1277.
32. See comment in *PubMed Commons below Shimizu W., Matsuo K.,*

- Kokubo Y., Satomi K., Kurita T., Noda T., Nagaya N., Suyama K., Aihara N., Kamakura S., Inamoto N., Akahoshi M., Tomoike H. Sex hormone and gender difference-role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(4):415–421.
33. Matsuo K., Akahoshi M., Seto S., Yano K. Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: a role for testosterone and an explanation for the male preponderance. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2003;26:1551–1553.
34. Postema P.G., Wolpert C., Amin A.S., Probst V., Borggrefe M., Roden D.M., Priori S.G., Tan H.L., Hiraoka M., Brugada J., Wilde A.A. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations and an up-to-date website (www.brugadadrugs.org). *Heart Rhythm* 2009;6(9):1335–1341.
35. Chockalingam P., Rammeloo L.A., Postema P.G., Hrudá J., Clur Sally-Ann B., Blom N.A., Wilde A.A. Fever-Induced Life-Threatening Arrhythmias in Children Harboring an SCN5A Mutation. *Pediatrics* 2011;127(1):e239–e244.
36. Amin A.S., Herfst L.J., Delisle B.P., Klemens C.A., Rook M.B., Bezzina C.R., Underkofler H.A., Holzem K.M., Ruijter J.M., Tan H.L., January C.T., Wilde A.A. Fever-induced QTc prolongation and ventricular arrhythmias in individuals with type 2 congenital long QT syndrome. *J Clin Investigat* 2008;118(7):2552–2561.
37. Bayés de Luna A., Brugada J., Baranchuk A., Borggrefe M., Breithardt G., Goldwasser D., Lambiase P., Riera A.P., Garcia-Niebla J., Pastore C., Oreto G., McKenna W., Zareba W., Brugada R., Brugada P. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *J Electrocardiol* 2012;45:433–442.
38. Corrado D., Pelliccia A., Heidbuchel H., Sharma S., Link M., Basso C., Biffi A., Buja G., Delise P., Gussac I., Anastakis A., Borjesson M., Bjørnstad H.H., Carrè F., Deligiannis A., Dugmore D., Fagard R., Hoogsteen J., Mellwig K.P., Panhuyzen-Goedkoop N., Solberg E., Vanhees L., Drezner J., Estes N.A. 3rd, Iliceto S., Maron B.J., Peidro R., Schwartz P.J., Stein R., Thiene G., Zeppilli P., McKenna W.J. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J* 2010;31(2):243–259.
39. Chevallier S., Forclaz A., Tenkorang J., Ahmad Y., Faouzi M., Graf D., Schlaepfer J., Pruvot E. New electrocardiographic criteria for discriminating between Brugada types 2 and 3 patterns and incomplete right bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(22):2290–2298.
40. Serra G., Baranchuk A., Bayés-De-Luna A., Brugada J., Goldwasser D., Capulzini L., Arazo D., Boraita A., Heras Maria-Eugenia, Garcia-Niebla J., Elosua R., Brugada R., Brugada P. New electrocardiographic criteria to differentiate the Type-2 Brugada pattern from electrocardiogram of healthy athletes with r'-wave in leads V1/V2. *Europace* 2014;16(11):1639–1645.
41. Antzelevitch C., Brugada P., Borggrefe M., Brugada J., Brugada R., Corrado D., Gussac I., LeMarec H., Nademanee K., Riera Andres Ricardo Perez, Shimizu W., Schulze-Bahr Eric, Tan H., Wilde A. Brugada Syndrome: Report of the Second Consensus Conference: Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111:659–670.
42. Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., Cho Y., Behr E.R., Berul C., Blom N., Brugada J., Chiang C.E., Huikuri H., Kannankeril P., Krahn A., Leenhardt A., Moss A., Schwartz P.J., Shimizu W., Tomaselli G., Tracy C. HRS/EHRA/APHR expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHR in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEP in June 2013. *Heart Rhythm* 2013;10(12):1932–1963.
43. Obeyesekere M.N., Klein G.J., Modi S., Leong-Sit P., Gula L.J., Yee R., Skanes A.C., Krahn A.D. How to perform and interpret provocative testing for the diagnosis of Brugada syndrome, long-QT syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:958–964.
44. Amin A.S., de Groot E.A., Ruijter J.M., Wilde A.A., Tan H.L. Exercise-induced ECG changes in Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2(5):531–9.
45. Ikeda T., Sakurada H., Sakabe K., Sakata T., Takami M., Tezuka N., Nakae T., Noro M., Enjoji Y., Tejima T., Sugi K., Yamaguchi T. Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: insight in to risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1628–1634.
46. Morita H., Kusano K.F., Miura D., Nagase S., Nakamura K., Morita S.T., Ohe T., Zipes D.P., Wu J. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation* 2008;118:1697–1704.
47. Brugada J., Brugada R., Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998;97:457–460.
48. Priori S.G., Gasparini M., Napolitano C., Della Bella P., Ottonelli A.G., Sassone B., Giordano U., Pappone C., Mascioli G., Rossetti G., De Nardis R., Colombo M. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (Programmed Electrical stimulation predictive value) registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:37–45.
49. Probst V., Veltmann C., Eckardt L., Meregalli P.G., Gaita F., Tan H.L., Babuty D., Sacher F., Giustetto C., Schulze-Bahr E., Borggrefe M., Haissaguerre M., Mabo P., Le Marec H., Wolpert C., Wilde A.A. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada syndrome registry. *Circulation* 2010;121:635–643.
50. Kamakura S., Ohe T., Nakazawa K., Aizawa Y., Shimizu A., Horie M., Ogawa S., Okumura K., Tsuchihashi K., Sugi K., Makita N., Hagiwara N., Inoue H., Atarashi H., Aihara N., Shimizu W., Kurita T., Suyama K., Noda T., Satomi K., Okamura H., Tomoike H. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1–V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;(5):495–503.
51. Priori S.G., Napolitano C., Gasparini M., Pappone C., Della Bella P., Giordano U., Bloise R., Giustetto C., De Nardis R., Grillo M., Ronchetti E., Faggiano G., Nastoli J. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002;105:1342–1347.
52. Brugada J., Brugada R., Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 2003;108:3092–3096.
53. Sarkozy A., Sorgente A., Boussy T., Casado R., Paparella G., Capulzini L., Chierchia G.B., Yazaki Y., De Asmundis C., Coomans D., Brugada J., Brugada P. The value of a family history of sudden death in patients with diagnostic type I Brugada ECG pattern. *Eur Heart J* 2011;32:2153–2160.
54. Benito B., Sarkozy A., Mont L., Henkens S., Berrueto A., Tamborero D., Arzamendi D., Berne P., Brugada R., Brugada P., Brugada J. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1567–1573.
55. Morita H., Zipes D., Wu J. Brugada syndrome: insights of ST elevation, arrhythmogenicity and risk stratification from experimental observations. *Heart Rhythm* 2009;6:S34–S43.
56. Gehi A.K., Duong T.D., Metz L.D., Gomes J.A., Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:577–583.
57. Veltmann C., Schimpf R., Echternach C., Eckardt L., Kuschyk J., Streitner F., Spehl S., Borggrefe M., Wolpert C. A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. *Eur Heart J* 2006;27:2544–2552.

Поступила 10.02.15 (Received 10.02.15)

Нефропротекция при метаболическом синдроме: возможности агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.72-79>

^{1,2}О.Д. ОСТРОУМОВА, ²А.А. ЗЫКОВА

¹ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва; ²ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, Москва

Контактная информация: Остроумова О.Д. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

В статье рассмотрены вопросы распространенности, диагностики и прогностической значимости поражения почек при метаболическом синдроме. Обсуждаются механизмы развития и прогрессирования хронической болезни почек у лиц с ожирением, в том числе роль повышенной активности симпатической части вегетативной нервной системы. Приведены подходы к выбору антигипертензивных препаратов, при этом наибольшее внимание уделено их метаболическим и нефропротективным свойствам. Подробно рассмотрены преимущества агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина в нефропротекции у больных артериальной гипертензией, метаболическим синдромом и сахарным диабетом. Обсуждается ряд механизмов нефропротективного действия агонистов имидазолиновых рецепторов.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, артериальная гипертензия, микроальбуминурия, антигипертензивная терапия, моксонидин.

Renoprotection With Metabolic Syndrome: the Possibility of Receptor Agonist Imidazoline Moxonidine

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.72-79>

^{1,2}O.D. OSTROUMOVA, ²A.A. ZYKOVA

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Contact information: Ostroumova O.D. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

The article is devoted to the of prevalence, diagnosis, and prognostic significance of renal damage in metabolic syndrome. The pathogenetic mechanisms of development and progression of chronic kidney disease in individuals with obesity, including the role of increased activity of the sympathetic nervous system is discussed. Approaches to the choice of antihypertensive drugs with an emphasis on metabolic and renal protection properties are given. The advantages of imidazoline receptors in neuroprotective of moxonidine in patients with arterial hypertension, metabolic syndrome, and diabetes mellitus is discussed in detail. A number of mechanisms of renal protection actions of the agonists of imidazoline receptors is described.

Key words: Metabolic syndrome; obesity; arterial hypertension; microalbuminuria; antihypertensive treatment; moxonidine.

Актуальность проблемы обусловлена, во-первых, высокой распространенностью метаболического синдрома (МС) в популяции. Так, по данным проспективного исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study), в котором приняли участие 15 792 мужчин и женщин без ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта и сахарного диабета (СД), распространенность МС 23 и 24% у мужчин и женщин соответственно [1]. Данные российского популяционного исследования свидетельствуют о том, что распространенность МС в возрастной группе 25–74 года составляет 35,3–53,1% в зависимости от используемых критериев его диагностики [2].

Во-вторых, у лиц с МС повышен риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инфаркта миокарда и инсульта, а также сердечно-сосудистой и общей смертности [3, 4]. Доказано также, что наличие МС негативно влияет на функцию почек. Так, распространенность хронической болезни почек (ХБП) у больных с МС в 1,64 раза выше, чем у пациентов без МС [5]. У лиц старше 20 лет наличие МС увеличивает вероятность развития ХБП в 2,6 раза, причем эта вероятность возрастает по мере увеличения числа компонентов

МС [6]. У больных с 2, 3, 4 и 5 критериями МС по сравнению с пациентами с одним критерием МС вероятность развития ХБП составила 2,21, 3,38, 4,23 и 5,85 соответственно. Японские исследователи также выявили, что МС является значимым фактором риска развития ХБП для лиц моложе 60 лет [7].

Поражение почек при МС констатируется при обнаружении сниженной функции почек или повышенной экскреции альбумина с мочой [8]. При выявлении ХБП ее классифицируют в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [9]. При СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² выделяют 3 стадии ХБП: III стадию (СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) и IV и V стадии (СКФ менее 30 и 15 мл/мин/1,73 м² соответственно) [10]. Пороговое значение микроальбуминурии (МАУ) выбрано произвольно на уровне 30 мг/г креатинина [11]. При этом повышение концентрации креатинина в сыворотке или снижение СКФ указывают на ухудшение функции почек, повышение мочевого экскреции альбумина или белка отражает, как правило, поражение фильтрационного барьера клубочков. Как в общей популяции, так и у больных СД одновременное увеличение экскреции белка с мочой и снижение СКФ свидетельствует о высоком риске развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений, чем каждая аномалия по отдельности; таким образом, эти факторы риска являются независимыми и кумулятивными [8, 11, 12].

© О.Д. Остроумова, А.А. Зыкова, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 10: 72–79

К формированию ХБП приводят практически все составляющие компоненты МС — ожирение, артериальная гипертензия — АГ, инсулинорезистентность (ИР), нарушение обмена липопротеидов и т.д. [13]. Тем не менее ожирение может претендовать на роль фактора, влияние которого на риск ухудшения функции почек является определяющим: вероятность появления протеинурии, снижения СКФ менее 60 мл/мин значительно возрастает при ожирении [14, 15]. Данные крупного популяционного регистра NHANES II свидетельствуют о том, что патологическое ожирение (индекс массы тела — ИМТ $>35,5$ кг/м²) сопряжено с увеличением относительного риска развития терминальной стадии почечной недостаточности в 2,3 раза по сравнению с таковым у лиц с нормальной массой тела [16]. В крупном мета-анализе Y. Wang и соавт. [17] продемонстрировали четкую связь между ожирением и увеличением частоты развития ХБП, и эта связь была независимой во всех популяционных группах.

Формирование поражения почек при ожирении реализуется несколькими путями, одним из центральных является формирование клубочковой гипертензии [18, 19]. При развитии ожирения общая площадь поверхностной фильтрации обычного числа нефронов не способна длительно инактивировать избыток метаболитов, вырабатываемых в жировой ткани. В результате даже при условии нормального числа нефронов в почках при рождении развивается так называемая относительная олиgoneфрония (относительный дефицит массы нефронов), т. е. снижение доли массы почек по сравнению с общей массой тела. Относительный дефицит нефронов ведет к повышенной фильтрационной нагрузке — гиперфильтрации. Длительное воздействие повышенного гидродинамического давления вызывает механическое раздражение прилежащих структур клубочка, способствует пролиферации клеток клубочка и мезангия, гиперпродукции ими компонентов межклеточного матрикса, утолщению базальной мембраны клубочка, дисфункции эпителиальных клеток канальцев, активации клеток воспаления в интерстициальной ткани почек и в конечном итоге ведет к формированию гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [18]. Склерозирование почечных клубочков приводит к уменьшению массы действующих нефронов, что отражает истощение почечного функционального резерва [18, 20]. Кроме того, жировой тканью вырабатывается ряд вазоактивных факторов, факторов роста и цитокинов, действие которых первоначально носит компенсаторный характер и направлено на адекватное поддержание элиминации избыточных метаболитов жировой ткани. Но затем реализуются склерозирующие эффекты этих веществ, что ускоряет развитие фиброза почечной ткани.

Формирование и прогрессирование ассоциированной с ожирением нефропатии определяется повреждающим действием на структуры почечной ткани адипокинов, активно продуцируемых преимущественно бурными адипоцитами [18, 21–23]. Особое значение в поражении органов-мишеней при ожирении придают лептину и резистину [18, 24, 25].

Одним из приоритетных пусковых звеньев патогенеза кардиоренального синдрома при ожирении является дисфункция эндотелия (ДЭ), как генерализованная, так и локально-почечная [18]. С одной стороны, ДЭ — это ранний диагностический маркер поражения почек и сердечно-сосудистой системы, с другой стороны, известно, что уже на ранних стадиях почечной недостаточности возникновение ДЭ связано с высоким

риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, в пользу чего свидетельствуют результаты крупных популяционных исследований [18, 26]. В качестве общепризнанного локально-почечного маркера нарушений функции эндотелия рассматривают МАУ [27, 28].

Кроме того, центральной причиной, способствующей увеличению градиента транскапиллярного давления в нефроне и формированию внутриклубочковой гипертензии, является высокая активность локальной ренин-ангиотензиновой системы (РААС) и ее основного компонента — ангиотензина II (АТII) — в ответ на потерю почечной массы [18]. АТII стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток и продукцию ими коллагенов, факторов хемотаксиса, провоцирующих макрофагальную инфильтрацию, тубулоинтерстициальное воспаление и способствующих прогрессированию нефросклероза. АТII стимулирует NAD(P)H-оксидазу, что ведет к образованию супероксид-аниона и усугублению ДЭ с дальнейшим ремоделированием сосудистой стенки и прогрессированием атеросклеротического процесса [29, 30].

Одним из центральных звеньев развития поражения почек и АГ при МС является гиперсимпатикотония [31]. Повышенная активность симпатической части вегетативной нервной системы (С-ВНС) проявляется уже на ранних стадиях ХБП и сохраняется по мере ее прогрессирования [32]. Симпатическая гиперактивность у больных с ХБП обусловлена, прежде всего, повреждением и нарушением функции самих почек. Есть данные, что поврежденная почка участвует в рефлекторной стимуляции центральных структур С-ВНС [33, 34]. Одним из пусковых механизмов гиперсимпатикотонии при ХБП считают ишемию почечной ткани, ей также способствуют некоторые метаболические и нейрогуморальные факторы, в частности окислительный стресс, гиперлептинемия и особенно гиперактивация почечной тканевой РААС [32].

Постоянная гиперактивация С-ВНС, имеющаяся при всех стадиях ХБП, участвует в формировании дисбаланса нейрогуморальных систем, который является основой прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. В результате этого у больных с ХБП повышается артериальное давление (АД), ускоряются темпы прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и увеличивается риск смерти от сердечно-сосудистых причин [32]. Одновременно в почках под влиянием гиперсимпатикотонии формируется ряд функциональных и морфологических дефектов, которые не только способствуют повышению АД, но могут и прямо вовлекаться в механизм их склеротического поражения. Повышенная активность центральных структур С-ВНС, ведущая к увеличению сопротивления периферических сосудов, является одной из главных причин АГ у больных с ХБП. Ее формированию способствует также симпатическая стимуляция реабсорбции натрия в почках, которая подавляет механизм прессорного натрийуреза и вызывает компенсаторный сдвиг кривой перфузионное давление/натрийурез в сторону повышенного АД для восстановления баланса натрия в организме [32, 35]. АГ является главным фактором прогрессирования ХБП и нуждается в обязательной коррекции [8]. Однако повреждение почек под влиянием повышенной активности С-ВНС может быть обусловлено не только АГ, но и прямым вмешательством гиперсимпатикотонии в процессы формирования ХБП [32]. Это касается как гемодинамических механизмов прогрессирования нефропатии, так и морфологических дефектов, которые возникают в сосудах, клубочках и

других почечных структурах вследствие длительной симпатической дисрегуляции их функционального состояния.

Следовательно, механизмы развития повреждения почек и его прогрессирования при МС многообразны, при этом одним из центральных является повышение активности С-ВНС и РААС.

Медикаментозные аспекты нефропротекции при МС. Лечение АГ относится к патогенетической терапии МС, поскольку она вносит значительный вклад в формирование и прогрессирование данного синдрома в целом и поражения почек, в частности [36, 37]. Главной задачей антигипертензивной терапии является достижение целевых уровней АД — менее 140/90 мм рт.ст., так как именно при условии достижения этих уровней наблюдается наименьшее число как почечных, так и сердечно-сосудистых осложнений [8, 38]. Следует помнить, что таким больным уже в начале лечения показана комбинированная антигипертензивная терапия [8, 36–38].

При этом необходимо учитывать влияние того или иного антигипертензивного препарата на углеводный и липидный обмен [8, 36–38]. Преимуществом должны пользоваться лекарственные средства, как минимум, нейтрально действующие на обменные процессы, еще лучше, если они будут обладать свойствами снижать ИР и улучшать показатели углеводного и липидного обмена. Недопустимо применение препаратов с заведомо известным негативным влиянием на ИР и метаболические процессы. Поэтому в действующих российских и европейских рекомендациях [8, 38] для лечения АГ у больных с МС предпочтение отдается ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторам рецепторов к ангиотензину II (БРА) и антагонистам кальция, поскольку они потенциально улучшают или, по крайней мере, не ухудшают чувствительность к инсулину. Кроме того, при лечении АГ и МС ряд существенных преимуществ имеет агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин [38], при применении которого отмечен максимально высокий прирост индекса чувствительности к инсулину. Далее следуют БРА, затем ингибиторы АПФ (см. рисунок) [31]. Антагонисты кальция нейтральны по влиянию на данный параметр, а β -адреноблокаторы и диуретики, напротив, его снижают [31].

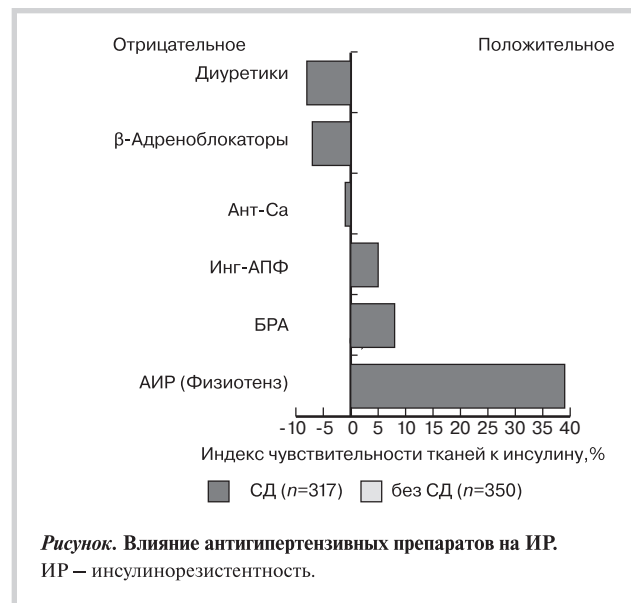
Существует несколько механизмов нефропротективного эффекта антигипертензивных препаратов [18]: адекватное снижение АД, предотвращение развития или уменьшение клубочковой гипертензии, подавление гипертрофических и пролиферативных процессов в клубочке, улучшение ДЭ, уменьшение МАУ/протеинурии как независимого фактора прогрессирования нефропатии.

Препаратами первого ряда для лечения больных с АГ, МС и поражением почек являются блокаторы РААС [8, 36–39]. Во многих крупных исследованиях продемонстрирована способность ингибиторов АПФ уменьшать выраженность экскреции белка с мочой, в том числе приводить к исчезновению МАУ [8, 38]. С учетом несомненного участия компонентов РААС, прежде всего АПФ, в становлении ДЭ у больных ожирением применение этих препаратов является одной из наиболее действенных стратегий лечения нефропатии, ассоциированной с ожирением. Другим классом антигипертензивных препаратов, влияющих на РААС и доказавших свои нефропротективные свойства, являются БРА [8, 36–39]. Среди антагонистов кальция нефропротективными свойствами обладают лишь отдельные представители дигидропиридиновых антагони-

стов кальция [39, 40]. Наиболее доказанным в плане наличия нефропротективных свойств является недигидропиридиновый антагонист кальция верапамил [40]. Выраженными нефропротективными свойствами обладает также агонист имидазолиновых рецепторов 1-го типа (I_1) моксонидин [36–39, 41].

Рецепторы I_1 локализованы в мембранах нейронов ствола головного мозга, клетках мозгового вещества надпочечников, почках, поджелудочной железе, тромбоцитах [41]. Основной мишенью для действия гипотензивных средств являются центральные имидазолиновые рецепторы типа I_1 , расположенные в ростральном вентролатеральном отделе продолговатого мозга. Их активация ведет к снижению тонууса сосудодвигательного центра, уменьшению активности симпатических нервов, вследствие чего ослабляется выброс норадреналина из адренергических нейронов. В дополнение к данному механизму уменьшается выделение адреналина из надпочечников, где также имеются имидазолиновые рецепторы I_1 . Кроме того, имидазолиновые рецепторы локализованы в почках, на мембранах митохондрий канальцевого эпителия. Их стимуляция (по мнению большинства исследователей, эти рецепторы принадлежат к типу I_1), приводящая к угнетению реабсорбции ионов натрия и диуретическому действию, также вовлечена в реализацию гипотензивного эффекта. Этому способствует и снижение продукции ренина, отчасти обусловленное уменьшением симпатических влияний [41]. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что агонисты имидазолиновых рецепторов не только снижают повышенную активность периферической С-ВНС, но и в значительной степени подавляют гиперактивность симпатических нервов почек [42, 43].

Безусловно, существенный вклад в нефропротективный эффект моксонидина вносит его влияние на системное АД, поскольку установлена прямая связь между уровнем АД и прогрессированием ХБП вплоть до развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) [44]. Высокая антигипертензивная эффективность моксонидина выявлена в ряде исследований [45]. Медикаментозное подавление симпатической активности с помощью моксонидина оказывает не только прямой гипотензивный эффект и вследствие этого нефропротективный, но и препятствует образованию



морфологических изменений в почечной ткани и тем самым прогрессированию ХБП. Так, важные результаты получены в исследовании, в котором сравнивались эффекты моксонидина, рамиприла и нифедипина при экспериментально вызванной почечной недостаточности [46]. Экспериментальная почечная недостаточность была достигнута у крыс посредством субтотальной нефрэктомии. Результаты показали снижение степени гломерулосклероза в группах рамиприла и моксонидина по сравнению с контрольной группой и группой, получавшей нифедипин. В группах моксонидина и рамиприла также было отмечено существенное снижение выраженности поражения тубулоинтерстиция. Это позволяет сделать вывод, что моксонидин ослабляет морфологические признаки прегломерулярного артериолосклероза, гломерулосклероза и повреждения тубулоинтерстиция [46]. В других экспериментальных исследованиях, выполненных на крысах с моделью ХПН, вызванной субтотальной нефрэктомией, также выявлено, что применение моксонидина в течение 12 нед в дозах, не влияющих на АД, приводит к достоверному уменьшению МАУ и достоверному уменьшению морфологических показателей склеротического повреждения клубочков, канальцев и окологанальцевого интерстиция [47, 48]. Подавление симпатической активности с помощью моксонидина является механизмом уменьшения МАУ и, тем самым, замедления прогрессирования ХБП [47, 48].

Как уже было подчеркнуто, важнейшей задачей медикаментозной антигипертензивной терапии у больных АГ с поражением почек является уменьшение МАУ/протеинурии, поскольку эти факторы служат предикторами почечных и сердечно-сосудистых осложнений [8, 38]. МАУ рассматривают в качестве интегрального маркера кардиоренальных взаимоотношений. Способность моксонидина снижать уровень МАУ выявлена в многочисленных исследованиях [49—52].

Одним из наиболее известных клинических исследований такого рода является рандомизированное перекрестное плацебо-контролируемое исследование, выполненное К. Strojek и соавт. [49]. В нем принимали участие больные с нормальным АД, которые длительное время страдали компенсированным инсулинзависимым диабетом, сопровождающимся МАУ. В течение 3 нед участники принимали моксонидин (0,2 мг 2 раза в день) либо плацебо. В конце каждой фазы исследования определяли суточную экскрецию альбумина по моче, собранную за ночь. Факторы, способные повлиять на величину суточной экскреции альбумина (потребление белка и натрия с пищей, уровень гликемии), контролировались и поддерживались на постоянном уровне. По окончании каждой фазы среднесуточные уровни АД, а также скорость клубочковой фильтрации, оцениваемая по клиренсу креатинина, не изменились. В то же время после курса лечения моксонидином было отмечено достоверное снижение экскреции белка с мочой (медиана 29,0 мкг/мин) по сравнению с периодом приема плацебо (39,8 мкг/мин; $p < 0,006$). Необходимо подчеркнуть, что в данном исследовании не ставилась цель добиться максимального снижения альбуминурии. Его задачей было доказательство того, что моксонидин в малой дозе способен эффективно снизить альбуминурию и его нефропротективный эффект не зависит от гипотензивного.

В группе из 56 больных эссенциальной АГ (32 мужчины, 26 женщин, средний возраст 56,6±8,2 года, средний ИМТ 23,8±3,1 кг/м²) и МАУ была изучена эффективность приме-

нения моксонидина в виде монотерапии [50]. Пациенты получали препарат в дозе 0,3—0,4 мг/сут в течение 6 мес. В конце периода наблюдения у всех больных отмечена нормализация уровня АД, суточная экскреция альбумина уменьшилась до 24,5±6,4 мкг/мин (при исходном уровне 32,3±7,2 мкг/мин; $p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном действии моксонидина на функцию клубочков почек у больных АГ с МАУ.

Сходные результаты были получены в исследовании, посвященном оценке нефропротективных свойств моксонидина у больных с АГ и СД 2-го типа, большинство с наличием МАУ [51]. Все больные получали препарат в начальной дозе 0,2 мг/сут, которую при необходимости увеличивали до 0,4—0,6 мг/сут. К концу периода наблюдения, который составил 16 нед, на фоне нормализации АД у пациентов, исходно имевших МАУ, в 58,8% случаев зарегистрирована нормоальбуминурия, а в 41,2% уровень экскреции альбумина уменьшился в среднем в 2 раза.

В.В. Трусов и соавт. [52] наблюдали 68 больных с АГ и СД 2-го типа и разделили их на группы с нормоальбуминурией, МАУ и протеинурией. Моксонидин назначали в дозе 0,4 мг/сут, при недостаточном гипотензивном эффекте добавляли тиазидный диуретик. Через 6 мес лечения у 8 из 32 больных с МАУ полностью восстановился почечный функциональный резерв, а у 9 из 24 пациентов с протеинурией было отмечено его значительное улучшение. К концу наблюдения в группе больных с МАУ ее уровень достоверно снизился в среднем со 189 до 95 мг/сут, а потеря белка с мочой в группе больных с протеинурией уменьшилась с 985 до 485 мг/сут.

В проспективном рандомизированном 6-месячном исследовании сравнили клиническую и фармакоэкономическую эффективность лечения пациентов с ХБП моксонидином и нитрендипином в профилактике финальной стадии ХБП с экстраполяцией результатов исследования на 3 года при использовании модели Маркова [53]. После каждого утвержденного в рамках исследования временного промежутка пациентов, у которых уровень клубочковой фильтрации составлял менее 15 мл/мин, относили в группу достигших финальной стадии ХБП. При моделировании обнаружено, что спустя 3 года у 38,9% (при 95% доверительном интервале — ДИ от 31,8 до 45,8) пациентов в группе нитрендипина развилась финальная стадия ХБП, тогда как в группе моксонидина — лишь у 7,5% (при 95% ДИ от 3,5 до 12,7). Кроме того, была определена средняя стоимость лечения моксонидином в сравнении с нитрендипином, которая составила 9,858 (95% ДИ от 5,501 до 16,174) и 37,472 (95% ДИ от 27,957 до 49,478) евро на пациента соответственно. Следовательно, стоимость лечения моксонидином оказалась в 4 раза ниже по сравнению с лечением нитрендипином [53].

Одним из механизмов нефропротективного действия моксонидина является его способность корректировать ДЭ [18]. Влияние моксонидина на функцию эндотелия оценивали в нескольких исследованиях [50, 54—56]. Заслуживает внимания исследование, в котором у пациентов с АГ и ожирением терапия моксонидином в сочетании с низкокалорийной диетой в течение 3 мес привела к улучшению состояния эндотелия сосудов по сравнению с группой больных, получавших только низкокалорийную диету. При терапии моксонидином отмечен достоверный прирост степени эндотелийзависимой вазодилатации в тесте с реактивной гиперемией по сравнению с группой контроля [54]. Сходные данные выявлены и в другом исследовании, в котором принимали участие пациенты с АГ и

признаками ИР (ИР; Homeostasis Model Assessment — индекс НОМА $>2,77$) [55].

В уже упомянутом исследовании P.G. Krespi и соавт. [50] оценивали в том числе влияние терапии моксонидином на маркеры ДЭ — тромбомодулин (ТМ) и ингибитор 1-го типа тканевого активатора плазминогена (ИАП1). Через 6 мес лечения моксонидином концентрация ТМ снизилась с $51,0 \pm 9$ до $44,0 \pm 7$ нг/мл ($p < 0,01$), а ИАП1 с $15,8 \pm 8$ до $11,5 \pm 4,5$ МЕ/мл ($p < 0,05$), что свидетельствует о благоприятном действии моксонидина на функцию эндотелия у больных АГ. В исследовании М.А. Огунчак и соавт. [56] на фоне лечения моксонидином было отмечено снижение уровня фактора роста эндотелия сосудов на 23% по сравнению с контрольной группой. По сравнению с исходными данными снижение этого показателя было в 1,5–2 раза более выраженным, чем в группе контроля. Наиболее вероятным механизмом благоприятного влияния моксонидина на ДЭ сосудов считают снижение активности С-ВНС.

Ожирение, будучи центральным симптомом МС, может вполне конкурировать с АГ за роль главного фактора, ухудшающего функцию почек [14, 15]. Поэтому снижение массы тела является одной из главных целей в лечении МС [36, 37]. В ряде крупных исследований на фоне лечения моксонидином было обнаружено снижение ИМТ у пациентов [57–60]. Так, в исследовании SAMUS [57] приняли участие 4005 пациентов в возрасте 20–93 года (средний возраст 61 год), из них 49% женщин, с эссенциальной АГ, избыточной массой тела/ожирением или МС (средний ИМТ $30,5$ кг/м²). После первичного визита пациенты в течение 8 нед получали моксонидин в дозе 0,3 мг/сут (65%) или 0,4 мг/сут (26%). В течение периода наблюдения доля пациентов, получавших моксонидин в дозе 0,4 мг/сут, увеличилась до 38%, а доля пациентов, получавших препарат в дозе 0,6 мг/сут, увеличилась с 3,5 до 10%. При этом 73% пациентов получали моксонидин в качестве дополнительного лекарственного препарата к их подобранной схеме лечения. На фоне лечения моксонидином выявлено достоверное снижение систолического АД — САД ($26,9 \pm 15,1$ мм рт.ст.) и диастолического АД — ДАД ($13,2 \pm 9,5$ мм рт.ст.), при этом у пациентов с различным ИМТ отмечено одинаково эффективное снижение АД. К концу 8-недельного периода наблюдения снижение массы тела в среднем составило $1,4 \pm 2,9$ кг, что привело к снижению ИМТ в среднем на $0,5 \pm 1,0$ кг/м². Эти изменения не зависели от пола или наличия МС. Более выраженное снижение массы тела наблюдалось у пациентов с ожирением ($-1,8 \pm 3,5$ кг) по сравнению с лицами с нормальной массой тела ($-0,0 \pm 1,9$ кг) и с больными с избыточной массой тела ($-1,1 \pm 2,1$ кг).

Снижение массы тела на фоне лечения моксонидином выявлено и в крупном многоцентровом международном исследовании MERSY (Moxonidine Efficacy on blood pressure Reduction revealed in a metabolic SYndrome population), основной целью которого была оценка долгосрочной безопасности и эффективности моксонидина, назначаемого для снижения АД пациентам с АГ и МС [58, 59]. В нем приняли участие 5879 больных (50,2% мужчин) старше 18 лет, средний ИМТ $32,5 \pm 5,0$ кг/м². Продолжительность наблюдения составила 6 мес. Моксонидин назначали в дозе 0,2–0,4 мг один раз в день в виде монотерапии (80–81%) или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Результаты исследования показали, что число пациентов, достигших целевых уровней АД, прогрессивно возрастало от 24,2% ($n=1345$) во время контрольного визита (между 1-м и 3-м месяцами)

до 41,3% ($n=2314$) во время заключительного визита через 6 мес лечения. САД и ДАД в среднем снизилось на $24,5 \pm 14,3$ и $12,6 \pm 9,1$ мм рт.ст. соответственно. Частота сердечных сокращений снизилась с $79,6 \pm 9,1$ до $74,1 \pm 7,0$ уд/мин, в среднем на $5,7 \pm 8,2$ уд/мин. За период лечения средняя масса тела пациентов уменьшилась на $2,1 \pm 5,4$ кг, а ИМТ на $0,7 \pm 2,0$ кг/м².

В российском многоцентровом исследовании ALMAZ приняли участие 202 пациента с избыточной массой тела, АГ 1-й степени, резистентностью к инсулину и нарушением толерантности к глюкозе или СД 2-го типа, контролируемым диетой [60]. Исследование было проспективным открытым многоцентровым в параллельных группах. После рандомизации пациенты получали либо метформин в дозе 500 мг 2 раза в сутки, либо моксонидин (физиотенз, ООО «Эбботт Лэбораториз») в дозе 0,2 мг 2 раза в сутки. Группы пациентов, находившихся на разных режимах лечения, достоверно не различались по возрасту, соотношению мужчин и женщин, ИМТ. Через 16 нед лечения моксонидином достоверно снизились как САД, так и ДАД: САД достигло уровня $137 \pm 14,8$ мм рт.ст. (при исходном $143 \pm 7,9$ мм рт.ст.), ДАД — $83 \pm 8,6$ мм рт.ст. (при исходном $86 \pm 7,3$ мм рт.ст.). ИМТ при назначении моксонидина достоверно снизился с $33,6 \pm 4,7$ до $33,0 \pm 4,42$ кг/м².

С почечной дисфункцией взаимосвязана и ИР, которая является неотъемлемым компонентом МС [37, 38]. D. Sit и соавт. [61] провели исследование, цель которого состояла в оценке распространенности ИР у пациентов с ХБП, не получающих диализную терапию, не страдающих СД и ожирением. В исследовании приняли участие 89 пациентов (42 мужчины и 47 женщин), контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев. Пациенты с СД и ожирением были исключены из исследования. Показатель НОМА-IR (распространенность ИР) был статистически значимо выше у пациентов с IV стадией ХБП, чем у группы контроля ($p < 0,001$); кроме того, было отмечено его увеличение по мере снижения СКФ. Выявлена корреляция между ИР и такими параметрами, как отношение кальция/фосфор, уровни С-реактивного белка, интактного паратиреоидного гормона (iPTH), альбумина, клиренса креатинина, гемоглобина и холестерина липопротеидов высокой плотности [61]. Поэтому снижение ИР моксонидина уменьшать ИР является еще одним механизмом его нефропротективного действия.

В литературе имеется большое количество данных, свидетельствующих о позитивном влиянии моксонидина на чувствительность к инсулину [60, 62–64]. Основной целью цитируемого ранее исследования ALMAZ [60] была оценка влияния терапии моксонидином и метформином на «площадь под кривой» инсулина при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе. На фоне применения моксонидина отмечено уменьшение «площади под кривой» инсулина с $10\ 733 \pm 7163$ до 9005 ± 5436 мкд/мин/л ($p=0,0523$). Концентрация инсулина в плазме крови при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе на фоне лечения моксонидином достоверно снизилась через 2 ч после нагрузки глюкозой. На основании полученных результатов был определен индекс чувствительности к инсулину. Он достоверно увеличивался при лечении как моксонидином, так и метформином, а это указывало на то, что оба препарата достоверно снижают ИР. На основании результатов исследования ALMAZ был сделан вывод, что как моксонидин (физиотенз), так и метформин статистически достоверно повышают индекс чувствительности к инсулину, метформин — преимущественно за счет влияния на уровень

глюкозы, моксонидин (физиотенз) — в основном за счет снижения концентраций инсулина [60]. Снижение ИР у больных с АГ и МС на фоне терапии моксонидином выявлено и в других исследованиях [62—64].

Снижение ИР на фоне лечения моксонидином обусловлено тем, что данный препарат уменьшает симпатическую активность, что ведет к снижению гидролиза жиров, содержания жирных кислот, сокращению доли ИР (тип ПВ) волокон в скелетных мышцах [58]. Все это приводит к повышению чувствительности к инсулину и улучшению липидного состава крови. Одним из механизмов положительного влияния моксонидина на углеводный обмен является его способность индуцировать экспрессию β -субъединиц рецептора инсулина и белка IRS-1 в тканях экспериментальных моделей, что сопровождается улучшением сигнальных путей инсулина в скелетных мышцах и печени [12].

Таким образом, МС является клинически значимым фактором риска развития ХБП. К формированию ХБП у пациентов с МС приводят практически все составляющие его компоненты — ожирение, АГ, ИР, нарушение обмена липопротеидов и т.д. Важный вклад в прогрессирование поражения почек у больных с АГ и МС вносит гиперсимпатикотония.

Главной задачей в нефропротекции у больных с АГ и МС является достижение целевых уровней АД, так как именно при достижении этих уровней АД наблюдается наименьшее число как почечных, так и сердечно-сосудистых осложнений. При этом большинство больных нуждаются в комбинированной антигипертензивной терапии. Среди антигипертензивных препаратов нефропротективный эффект выявлен у ингибиторов АПФ, БРА, агонистов имидазолиновых рецепторов, а также у отдельных представителей антагонистов кальция.

Агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин дает выраженный нефропротективный эффект. Механизмы нефропротективного эффекта моксонидина многообразны: адекватное снижение АД, снижение активности С-ВНС, подавление гипертрофических и пролиферативных процессов в клубочке, улучшение функции эндотелия, уменьшение МАУ/протеинурии и ИР как независимых факторов прогрессирования нефропатии, снижение массы тела.

Широкое использование моксонидина в составе комбинированной терапии у больных АГ с МС позволит обеспечить существенное снижение риска развития почечных и сердечно-сосудистых осложнений.

Сведения об авторах:

Остроумова О.Д. - д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова.

Зыкова А.А. - к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова.

Information about the author:

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Olga D. Ostroumova - MD, professor.

E-mail:ostroumova.olga@mail.ru

Литература/REFERENCES

- McNeill A. M., Rosamond W. D., Girman C. J., Golden S.H., Schmidt M.I., East H.E., Ballantyne C.M., Heiss G. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005;28:385–390.
- Rotar' O.P., Libis R.A., Isaeva E.N., Erina A.M., Shavshin D.A., Moguchaya E.V., Kolesova E.P., Boyarinova M.A., Moroshkina N.V., Yakovlev O.I., Solncev V.N., Konradi A.O., Shlyakto E.V. The prevalence of metabolic syndrome in different cities of the Russian Federation. *Russian journal of cardiology* 2012;2:55–62. Russian (Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н., Ерина А.М., Шавшин Д.А., Могучая Е.В., Колесова Е.П., Бояринова М.А., Морошкина Н.В., Яковлева О.И., Солнцев В.Н., Конради А.О., Шлякто Е.В. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. *Российский кардиологический журнал* 2012;2:55–62).
- Mursu J., Virtanen J.K., Tuomainen T-P, Nurmi T., Voutilainen S. Intake of fruits, berries and vegetables and the risk of type 2 diabetes: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *American Journal of Epidemiology* 1998;148(5):445–451.
- Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., Forsén B., Lahti K., Nissén M., Taskinen M.R., Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24(4):683–9.
- Chen J., Gu D., Chen C.S., Wu X. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22 (4):1100–1106.
- Chen J., Muntner P., Hamm L.L., Jones D.W., Batuman V., Fonseca V., Whelton P.K., He J. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004;140(3):167–174.
- Tanaka H., Shiohira Y., Uezu Y., Higa A., Iseki K. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney International* 2006;69:369–374.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirtes P., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2013;31:1281–1357.
- Matsushita K., Mahmoodi B.K., Woodward M., Emberson J.M., Jafar J.H., Jee S.H., Polkinghorne K.R., Shankar A., Smith D.H., Tonelli M.,

- Warnock D.G., Wen C.P., Coresh J., Gansevoort R.T., Hemmelgarn B.R., Levey A.S.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012;307:1941–1951.
10. Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y., Levin A., Coresh J., Rossert J., De Zeeuw D., Hostetter T.H., Lameire N., Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089–2100.
 11. Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C., Woodward M., Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J., Gansevoort R.T. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073–2081.
 12. Ninomiya T., Perkovic V., de Galan B.E., Zoungas S., Pillai A., Jardine M., Patel A., Cass A., Neal B., Poulter N., Mogensen C.E., Cooper M., Marre M., Hamet W.P., Mancia G., Woodward M., Macmahon S., Chalmers J.; ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813–1821.
 13. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287(3):356–359.
 14. Iseki K., Ikemiya Y., Kinjo K., Inoue T., Iseki C., Takishita S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004;65(5):1870–1876.
 15. Gelber R.P., Kurth T., Kausz A.T., Manson J.E., Buring J.E., Levey A.S., Gaziano J.M. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2005;46:871–880.
 16. Ogden C.L., Carroll M.D., Curtin L.R., McDowell M.A., Tabak C.J., Flegal K.M. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 2006;295:1549–1555.
 17. Wang Y., Song C.H., Caballero B., Cheskin L.J. Association between obesity and kidney diseases: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008;73:18–23.
 18. Saginova E.A., Gallyamov M.G., Severova M.M. Modern understanding of kidney damage in obesity. *Clinical Nephrology* 2010;2:66–71. Russian (Сагинова Е.А., Галлямов М.Г., Северова М.М. Современные представления о поражении почек при ожирении. *Клиническая нефрология* 2010;2:66–71).
 19. Wolf G. Obesity and renal hemodynamics. *Contrib Nephrol* 2006;151:184–202.
 20. Saginova E.A., Fedorova, E.Yu., Fomin V.V., Moiseev S.V., Minakova E.G., Gitel E.Yu., Samohodskaya L.M., Kutyrina I.M., Muhin A.H. The formation of kidney damage in obese patients. *Ter archive* 2006;78(5):36–41. Russian (Сагинова Е.А., Федорова Е.Ю., Фомин В.В. Моисеев С.В., Минакова Е.Г., Гитель Е.П., Самоходская Л.М., Кутырина И.М., Мухин Н.А. Формирование поражения почек у больных ожирением. *Тер архив* 2006;78(5):36–41).
 21. Despres J.-P., Lemieux I., Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001;322:716–720.
 22. Hall J.E., Brands M.W., Henegar J.R. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann N Y Acad Sci* 1999;892:91–107.
 23. Wicak A., Kokot F., Chudek J., Adamczak M. The adipose tissue – a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:191–195.
 24. Gunter W., Sheldon C., Han D.C., Ziyadeh F.N. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1–11.
 25. Wolf G., Ziyadeh F.N. Leptin and renal fibrosis. *Contrib Nephrol* 2006;151:175–183.
 26. Stam F., van Guldener C., Becker A., Dekker J.M., Heine R.J., Bouter L.M., Stehouwer C.D.A. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:537–545.
 27. Muhin N.A., Moiseev V.S. Cardiorenal ratio and the risk of cardiovascular diseases. *Vestnik RAMN* 2003;11:50–55. Russian (Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник РАМН* 2003;11:50–55).
 28. Yuyun M., Alder A.I., Wareham N.J. What is the evidence that microalbuminuria is a predictor of cardiovascular disease events. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:271–276.
 29. Schiffrin E.L., Touyz R.M. From bedside to bench to bedside: role of renin-angiotensin-aldosterone system in remodeling of resistance arteries in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H435–H446.
 30. Touyz R.M., Schiffrin E.L. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. *Histochem. Cell Biol* 2004;122:339–352.
 31. Chazova I.E., Mychka V.B. The metabolic syndrome. *Cardiovascular therapy and prevention* 2003;3:32–38. Russian (Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2003; 3:32–38).
 32. Kuzmin O.B., Pugaeva M.O., Zhezha V.V. Renal protection therapy of hypertensive patients with chronic kidney disease: is there a place for β -blockers of the third generation and agonists of the I1 –imidazoline receptor? *Nephrology* 2006;10(2):18–27. Russian (Кузьмин О.Б., Пугаева М.О., Жежа В.В. Нефропротективная терапия гипертензивных больных с хронической болезнью почек: есть ли в ней место для β -адреноблокаторов третьего поколения и агонистов I1-имидазолиновых рецепторов? *Нефрология* 2006;10(2):18–27).
 33. Campese V.M., Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension* 1995;25(4): 878–882.
 34. Ye S., Nosrati S., Campese V.M. Nitric oxide (NO) modulates the neurogenic control of blood pressure in rats with chronic renal failure (CRF). *J Clin Invest* 1997;99(3):540–548.
 35. Kuzmin O.B., Pugaeva M.O., Chub S.V., Landar' L.N. Renal mechanisms of essential hypertension. *Nephrology* 2005;9(2):23–29. Russian (Кузьмин О.Б., Пугаева М.О., Чуб С.В., Ландарь Л.Н. Почечные механизмы эссенциальной гипертонии. *Нефрология* 2005;9(2):23–29).
 36. Chazova I.E., Nedogoda S.V., Zhernakova Yu.V., Susekov A.V., Medvedeva I.V., Shestakova M.V. Recommendations for management of patients with arterial hypertension with metabolic disorders. *Cardiologicheskij Vestnik* 2014;XIX(XXI):1:4–57. Russian (Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В., Сусеков А.В., Медведева И.В., Шестакова М.В. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями. *Кардиологический вестник* 2014;XIX(XXI):1:4–57).
 37. The recommendations of the experts of the Russian scientific society of cardiology for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. The second revision. *Cardiovascular therapy and prevention* 2009;№6, Annex 2:1–29. Russian (Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009;№6, приложение 2:1–29).
 38. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Cardiologicheskij Vestnik* 2015;1:3–30. Russian (Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Кардиологический вестник* 2015;1:3–30).
 39. Chazova I.E., Mychka V.B. The metabolic syndrome. Moscow:media Medica 2004;100–145. Russian (Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Москва:media Medica 2004;100–145).
 40. Ostroumova O.D., Zyкова A.A., Maksimov M.L. Nephroprotection in

- patients with metabolic syndrome: approaches to administration of antihypertensive drugs. *Systemic hypertension* 2016;2:77–83. Russian (Остроумова О.Д., Зыкова А.А., Максимов М.Л. Нефропротекция у больных с метаболическим синдромом: подходы к назначению антигипертензивных препаратов. *Системные гипертензии* 2016; 2:77–83).
41. Ol'binskaya L.I., Bochenkov Ju.V. Agonists imidazoline receptors. *Experimental and clinical pharmacology* 1999;2:68–72. Russian (Ольбинская Л.И., Боченков Ю.В. Агонисты имидазолиновых рецепторов. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 1999;2:68–72).
 42. Janssen B.J.A., Lukoshkova E.V., Head G.A. Sympathetic modulation of renal blood flow by rilmenidine and captopril: central vs. peripheral effects. *Am J Physiol* 2002;282(1):F113–F123.
 43. Smyth D.D., Pirnat D., Forzley B., Penner S.B. Apparent absence of direct renal effects of imidazoline receptor agonist. *Ann NY Acad Sci* 2003;1009(1):288–295.
 44. Klag M.J., Whelton P.K., Randall B.L., Neaton J.D., Brancati F.L., Stamler J. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA* 1997;277:1293–1298.
 45. Minushkina L.O. Moxonidine in the treatment of arterial hypertension: efficacy in combination therapy and additional indications. *Farmateka* 2014;9:65–69. Russian (Мишушкина Л.О. Моксонидин в лечении артериальной гипертензии: эффективность в комбинированной терапии и дополнительные показания. *Фарматека* 2014;9:65–69).
 46. Amann K., Nichols C., Tornig J., Schwarz U., Zeier M., Mall G., Ritz E. Effect of ramipril, nifedipine, and moxonidine on glomerular morphology and podocyte structure in experimental renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(6):1003–11.
 47. Amann K., Rump L.C., Simonaviciene A., Wessels S., Orth S.R., Gross M.L., Koch A., Bielenberg G.W., Van Kats J.P., Ehmke H., Mall G., Ritz E. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotaly nephrectomized rats. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(8):1469–1478.
 48. Vonend O., Apel T., Amann K., Sellin L., Stegbauer J., Ritz E., Rump L.Ch. Modulation of gene expression by moxonidine in rat with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(9):2217–2222.
 49. Strojek K., Greszczak W., Gorska J., Leschinger M.I., Ritz E. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympathoplegic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? *J Am Soc Nephrol* 2001;12:602–605.
 50. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N., Triposkiadis P., Tsoukala C., Kyriaki D., Votteas V., Kyriakidis M. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor1 levels in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12:463–467.
 51. Demidova T.Ju., Ametov A.S., Smagina L.V., Vinogradova M.V. Organ protective properties of the imidazoline receptors agonist moxonidine (physiotens) in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus of the 2nd type. *Klin farmakol and Therapy* 2004;13(5):21–25. Russian (Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Смагина Л.В., Виноградова М.В. Органопротективные свойства агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина (физиотенза) у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. *Клин фармакол и тер* 2004;13(5):21–25).
 52. Trusov V.V., Aksenov K.V. The influence of the imidazoline receptors agonist moxonidine on microcirculation and renal function in hypertensive patients with diabetes of the 2nd type. *Kardiologija* 2003;43(9):44–48. Russian (Трусов В.В., Аксенов К.В. Влияние агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина на состояние микроциркуляции и функцию почек у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология* 2003;43(9):44–48).
 53. Littlewood K.J., Greiner W., Baum D., Zoellner Y. Adjunctive treatment with moxonidine versus nitrendipine for hypertensive patients with advanced renal failure: A cost-effectiveness analysis. *BMC Nephrol* 2007;8:9.
 54. Topal E., Cikim A.S., Cikim K., Temel I., Ozdemir R. The effect of moxonidine on endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006;6(5):343–48.
 55. Masajtis-Zagajewska A., Majer J., Nowicki M. Effect of moxonidine and amlodipine on serum YKL-40, plasma lipids and insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensive patients—a randomized, crossover trial. *Hypertens Res* 2010;33(4):348–53.
 56. Orynychak M.A., Neyko E.M., Chovganyuk O.S. Role of moxonidine in insulin secretion and endothelial dysfunction in the patients with insulin resistance [abstract no. P-538]. *Am J Hypertens* 2005; 18(5):202–3.
 57. Sharma A.M., Wagner T., Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a post marketing surveillance study. *J Hum Hypertens* 2004;18:669–75.
 58. Zhernakova Ju.V., Chazova I.E. The ability of imidazoline receptors agonist moxonidine in the treatment of patients with arterial hypertension and metabolic disorders: final results of the MERSY study. *Systemic hypertension* 2013;2:34–40. Russian (Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Возможности агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина в лечении больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями: окончательные результаты исследования MERSY. *Системные гипертензии* 2013;2:34–40).
 59. Chazova I., Schlaich M.P. Improved hypertension control with the imidazoline agonist moxonidine in a multinational metabolic syndrome population: principal results of the MERSY Study. *Intern J Hypertens* 2013;2013:1–9.
 60. Chazova I.E., Mychka V.B. New opportunities in the treatment of patients with metabolic syndrome. The results of the ALMAZ study. *Systemic hypertension* 2006;8(2):456–65. Russian (Чазова И.Е., Мычка В.Б. Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом. Результаты исследования ALMAZ. *Системные гипертензии* 2006;8(2):456–65).
 61. Sit D., Kadiroglu A.K., Kayabasi H., Yilmaz M.E. The prevalence of insulin resistance in nondiabetic nonobese patients with chronic kidney disease. *Adv Ther* 2006;23(6):988–998.
 62. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens Suppl* 1999;17(3):S29–35.
 63. Velliquette R.A., Ernsberger P. Contrasting metabolic effects of antihypertensive agents. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;307(3):1104–11.
 64. Jacob S., Klimm H.J., Rett K., Helsing K., Häring H.U., Gödicke J. Effects of moxonidine vs. metoprolol on blood pressure and metabolic control in hypertensive subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112(6):315–22.
 65. Friedman J.E., Ishizuka T., Liu S., Farrell C.J., Koletsky R.J., Bedol D., Ernsbergerr P. Antihyperglycemic activity of moxonidine: metabolic and molecular effects in obese spontaneously hypertensive rats. *Blood Press* 1998;Suppl.3:32–9.

Поступила 24.07.16 (Received 24.07.16)

Обеспеченность ионами калия и магния — фундаментальное условие для поддержания нормального артериального давления

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.80-89>

¹Н.В. ЮДИНА, ²И.Ю. ТОРШИН, ¹О.А. ГРОМОВА, ¹Е.Ю. ЕГОРОВА, ³А.Т. БЫКОВ

¹ФГБОУ ВО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Иваново; ²ГБАОУ ВПО Московский физико-технический институт (государственный университет), г. Долгопрудный, Московская область; ³ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Краснодар

Контактная информация: Громова О.А. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Применение препаратов калия и магния при артериальной гипертензии является общепринятой терапевтической практикой. В статье рассмотрены взаимосвязи между содержанием калия и магния в организме и уровнями артериального давления, приведены результаты фундаментальных и клинических исследований. Модулирующие эффекты калия и магния при гипертензии и гипотонии развиваются при использовании именно небольших доз калия и магния, способствующих компенсации дефицита этих электролитов.

Ключевые слова: артериальное давление, норма, калий, магний.

Availability of Potassium and Magnesium Ions Is a Fundamental Condition for Maintenance of Normal Arterial Pressure

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.80-89>

¹N.V. YUDINA, ²I.Yu. TORSHIN, ¹O.A. GROMOVA, ¹E.Yu. EGOROVA, ³A.T. BYKOV

¹Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia; ²Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Moscow Region; ³Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Contact information: Gromova O.A. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Administration of preparations of potassium and magnesium to patients with arterial hypertension is an accepted therapeutic practice. In this paper we examine relationships between the content of potassium and magnesium in the body and levels of arterial pressure. Results of relevant fundamental and clinical studies are also presented. In hypertension and hypotension modulating effects of potassium and magnesium develop with the use of their small doses compensating deficit of these elements.

Key words: arterial pressure; norm; potassium; magnesium.

Магний и калий не только оказывают синергический эффект в поддержании ритма сердца и в кардиопротекции [1], но также необходимы для регуляции тонуса сосудов. Эпидемиологические исследования показали взаимосвязь между обеспеченностью натрием, калием, кальцием, магнием и уровнями артериального давления (АД) [2]. Пациенты с гипертонической болезнью (ГБ) имеют значительно более высокий уровень Na и более низкие уровни Ca, Mg и K в крови и волосах [3].

В настоящей статье последовательно рассмотрены взаимосвязь между содержанием калия и магния в различных биосубстратах и уровнями АД, сниженными уровнями магния и калия в крови и нарушениями тонуса сосудов, калийсберегающие свойства магния, молекулярные аспекты синергизма калия и магния и результаты клинических исследований по оценке влияния приема препаратов калия и магния на АД.

Содержание калия и магния в различных биосубстратах и уровни АД. Известно, что избыточное употребление поваренной соли ассоциировано с повышенным риском развития артериальной гипертензии (АГ). Избыточное потребление поваренной соли — важнейший модифицируемый фактор риска ГБ, заболеваний почек и сахарного диабета (СД) 2-го типа. В эксперименте соблюдение диеты с высоким содержанием натрия и с низким содержанием калия было ассоциировано с повышенным АД на

фоне избыточной активации дофаминовых путей симпатической части вегетативной нервной системы [4].

Обеспеченность организма магнием и его взаимодействия с кальцием, натрием и калием играют важную роль в регуляции АД. Сравнение пациентов-нормотоников ($n=214$) и пациентов с АГ ($n=82$) показало значительное снижение уровней магния, кальция и калия в сыворотке крови у больных АГ и более низкие уровни магния в эритроцитах [5].

Содержание магния и калия в скелетных мышцах изучалось у пациентов с АГ ($n=29$) и нормотоников ($n=21$). У пациентов с АГ содержание калия в мышцах было ниже, а уровни инсулина в плазме — выше, чем у нормотоников. Систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) были обратно пропорциональны содержанию калия в мышцах и прямо пропорциональны концентрации инсулина [6].

Экспериментальное исследование артериол крыс в культуре показало, что низкие уровни калия и магния в питательной среде нарушают регуляцию сосудистого тонуса, приводя к резким изменениям диаметра сосуда: сначала просвет сосуда сужался (что соответствует повышению АД), затем избыточно расширился (снижение АД). При этом дефицит магния дозозависимо усиливал вазоконстрикцию [7].

Сравнение данных лабораторных анализов для пациентов с СД 2-го типа с АГ ($n=254$) и без АГ ($n=228$) показало, что у пациентов с АГ уровни K, Mg и Ca в крови и в волосах были значительно снижены, а уровни Na — значительно повышены. Уровни K, Mg, Ca и Na в моче были выше у пациентов с СД 2-го типа по сравнению со здоровыми участниками той же

возрастной группы ($n=182$, возраст 45–75 лет) [8]. Известно, что дефициты К, Mg и Ca играют роль в патогенезе СД 2-го типа [9].

Соотношение Ca/Mg в рационе и соотношение Na/K в моче являются важными прогностическими факторами АД. В обследованной выборке пациентов ($n=137$, средний возраст 53 года) потребление Na, K, Ca и Mg с пищей оценивалось по дневнику диеты, уровни натрия и калия определялись в средней порции утренней мочи. Установлены значительные положительные корреляции между САД, ДАД, соотношением Na/K в моче, соотношением Ca/Mg в употребляемой пище и индексом массы тела (ИМТ) [10]. Таким образом, при более низкой обеспеченности магнием выше ИМТ и показатели АД.

Более высокие уровни магния в суточной моче соответствуют сниженному риску развития АГ. Среди участников крупного клинического исследования ($n=5511$, 28–75 лет) за 8 лет наблюдений у 1172 участников зарегистрирована АГ. При увеличении уровня магния в суточной моче на 1 ммоль/л риск развития АГ снижался на 10%. Данная ассоциация сохранялась и после поправок на семейный анамнез, пол, возраст, ИМТ и вредные привычки (алкоголь, курение) [11].

Обеспеченность организма магнием влияет на продолжительность жизни. Например, в исследовании Nurses' Health Study ($n=88\ 375$) дефицит магния был ассоциирован с повышенным риском внезапной сердечной смерти (ВСС). За 26 лет наблюдений было зарегистрировано 505 случаев ВСС от аритмии. Относительный риск (ОР) ВСС был снижен на 37% (ОР 0,63 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,44 до 0,91) у участниц в квартиле с самым высоким потреблением магния (>345 мг/сут) по сравнению с самым низким квартилем суточного потребления магния (<261 мг/сут). У пациенток в квартиле с самыми высокими уровнями Mg^{2+} в плазме (более 0,8 ммоль/л), по сравнению с квартилем низких уровней Mg^{2+} в плазме (менее 0,79 ммоль/л) риск ВСС был снижен почти в 5 раз (ОР 0,23 при 95% ДИ от 0,09 до 0,60). Риск ВСС снижался на 41% при увеличении уровней Mg^{2+} в плазме на 0,1 ммоль/л [12].

Следует отметить, что существуют сезонные колебания уровней электролитов и гормонов, регулирующих АД. В группе детей (средний возраст 11 ± 2 года, $n=194$) наиболее высокие уровни САД, ДАД и норадреналина в моче наблюдались в зимний период. Самые высокие значения альдостерона, калия в сыворотке крови и допамина в моче были найдены осенью, самые высокие уровни кальция и магния в сыворотке крови — летом, а самые высокие уровни натрия — весной [13].

Гипокалиемия, гипомагниемия и сосудистый тонус. Гипокалиемия и гипомагниемия часто наблюдаются при избыточном употреблении натрия. Помимо калия и магния при избытке натрия выводятся также цинк, хром, марганец и другие микроэлементы. В исследовании образцов волос подростков 15–18 лет ($n=176$) с высоким нормальным АД [14] на фоне избытка натрия обнаружено не только снижение содержания эссенциальных элементов Mg, K, Zn, Cr, Mn, Br, Rb, но и накопление токсичных и условно-токсичных микроэлементов (Sn, Sb, Ba) [14].

Гипокалиемия и гипомагниемия на фоне нарушения регуляции тонуса сосудов и астении являются важными факторами патогенеза синдрома вегетативной дистонии (СВД), обусловленного нарушением вегетативной регуляции органов и систем организма на фоне психоэмоциональных расстройств. СВД

проявляется астенией и утратой способности к длительному умственному и физическому напряжению. Астения при СВД протекает на фоне пониженного АД и часто сочетается с хроническими дефицитами калия и магния. В терапии и профилактики СВД роли дефицитов калия и магния часто недооцениваются, что затрудняет лечение таких пациентов. Дефициты Mg^{2+} и K^{+} характеризуются мышечной слабостью, чувством усталости, тревожностью, нарушениями сна, т.е. астенической симптоматикой, сходной с СВД. Кроме того, ионы Mg^{2+} и K^{+} поддерживают фундаментальные молекулярные механизмы развития гипотонии и астении нервной системы [9]. В проведенных нами наблюдениях за пациентами с СВД по гипотоническому типу ($n=100$, возраст 19 ± 1 год) были собраны данные почти по 150 антропометрическим, клиническим, лабораторным и другим параметрам [15]. У пациентов с СВД было установлено выраженное снижение АД (САД $98,08\pm 4,42$ мм рт.ст., ДАД $55,28\pm 3,43$ мм рт.ст.).

У пациентов с СВД по гипотоническому типу уровни Na^{+} , K^{+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} в различных биосубстратах (плазма крови, эритроциты, суточная моча) были достоверно снижены по сравнению с таковыми у здоровых участников. Недостаточность магния и калия коррелировала с астенической конституцией пациентов с СВД, снижением показателей динамометрии и АД [15].

О калийсберегающих свойствах магния и регуляции АД. Ионы магния, кальция, натрия и калия являются электролитами фундаментального характера, посредством которых поддерживается электролитный баланс всего организма. Давно известно, что вторичным эффектом дефицита магния являются многие из изменений, связанных с дефицитом калия (гипокалиемия, снижение содержания калия в миокарде, скелетных мышцах, почках), сопровождающихся компенсаторным увеличением уровней натрия [16, 17]. Поэтому дефицит магния неизбежно не только приводит к обострению потерь калия, но и усугубляет клинические признаки гипокалиемии и способствует нарушениям регуляции тонуса сосудов.

В исследовании с участием пациентов, доставленных в больницу с подозрением на острый инфаркт миокарда (ОИМ) [18], было показано влияние внутривенного введения магния на уровень калия, кальция и натрия в сыворотке и моче у пациентов с ишемической болезнью сердца ($p=0,016$). В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании пациентам с нетяжелой АГ и желудочковой экстрасистолией на фоне диуретической терапии гидрохлоротиазидом был добавлен прием только калия или калия и магния в течение 8 нед. Сочетанное использование калия и магния приводило к быстрой компенсации дефицита калия и нормализации АД [19].

Важно отметить, что магний способствует предотвращению дефицита калия при ятрогенной гипокалиемии. Например, после приема диуретиков у ряда пациентов могут отмечаться нарушения ритма сердца, связанные с истощением калия [20]. Не сберегающие калий диуретики повышают риск ВСС у пациентов с ГБ. Поэтому должны использоваться альтернативные препараты (калийсберегающие диуретики, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и др. [21]) наряду с добавлением калия и магния [22].

Молекулярные аспекты синергизма калия и магния. Нарушения тонуса сосудов развиваются вследствие дисбаланса и калия, и магния. Клинические проявления дефицитов калия и магния возникают в результате нарушения активности определенных

белков протеома человека, активность которых резко снижается при недостатке магния и калия в организме. В протеоме человека содержится 720 магнийзависимых и 340 калийзависимых белков (рис.1).

В таблице перечислены магнийзависимые белки, активность которых принципиально важна для поддержания гомеостаза калия [17]. Эти белки можно подразделить на 3 основные группы: белки, действующие на уровне функционирования различных клеток; белки регуляции электролитного баланса/функции почек и белки регуляции функций миоцитов (в том числе кардиомиоцитов и гладкомышечной ткани сосудов).

К белкам, для активности которых принципиально важны ионы магния и ионы калия, относятся, прежде всего, выпрямительные калиевые каналы (гены *KCNJ*). Эта группа каналов обеспечивает ток ионов калия в одном направлении — внутрь клетки. Регуляция каналов происходит через «выпрямительный эффект» (т.е. увеличение притока калия именно внутрь, а не наружу клеток). Активность любого калиевого выпрямительного канала, селективно пропускающего калий внутрь клетки, невозможна без иона магния, который явля-

ется важным фактором «выпрямления», т.е. обеспечения односторонности транспорта калия.

Выпрямительные калиевые каналы различных типов играют важную роль в гомеостазе калия в почках. В почках калий фильтруется в клубочках, реабсорбируется в проксимальном канальце и петле Генле, секретируется в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках, что способствует элиминации калия с мочой [1, 17]. Выпрямительные калиевые каналы облегчают приток калия внутрь клетки и останавливают потери калия клеткой.

*ROMK-канал (АТФ-чувствительный выпрямительный калиевый канал 1-го типа, ген *KCNJ1*)*, экспрессируемый в апикальной части дистальных канальцев, играет важную роль в регулировании потенциала мембраны. Дефекты гена *KCNJ1* связаны с синдромом Бартера — врожденным заболеванием с нарушением реабсорбции электролитов в толстой восходящей петле Генле с выраженной потерей натрия, гипокалиемическим метаболическим алкалозом и гиперкальциемией различной степени. При дефиците магния внутри клеток нефронов ионы калия свободно выходят из клетки в полостную жидкость через

Таблица. Магнийзависимые белки, принимающие участие в регуляции гомеостаза калия, натрия и кальция

Ген	Белок	Физиологическая функция
Белки, действующие на уровне клеток различных типов		
<i>ATPIA1</i>	Натрий/калийтранспортная АТФаза, субъединица $\alpha 1$	Гидролиз АТФ в сочетании с обменом ионов натрия и калия через плазматическую мембрану, накопление клеткой ионов калия
<i>ATPIA2</i> <i>ATPI2A</i>	Калийтранспортирующие АТФазы	Катализируют гидролиз Mg-АТФ в сочетании с обменом ионов натрия и калия через плазматическую мембрану для транспорта различных питательных веществ
<i>MAT1A</i>	S-аденозилметионин синтаза 1-го типа (Адометсинтаза-1)	Синтез S-аденозилметионина из метионина и АТФ
<i>PKLR</i>	Пируваткиназа	Участие в гликолизе
<i>SIK1</i>	Киназа, индуцируемая солью	Регулирование клеточного цикла, глюконеогенеза и липогенеза, контроль внутриклеточных уровней натрия и калия
Белки регуляции электролитного баланса и функции почек		
<i>KCNJ1</i> (<i>ROMK1</i>)	АТФ-чувствительный выпрямительный калиевый канал 1	Реабсорбция электролитов в восходящей части петли Генле
<i>KCNJ5</i>	G-белок-активируемый калиевый выпрямительный канал 4-го типа	Регулирование минералокортикоидов
<i>KCNJ10</i>	АТФ-чувствительный калиевый выпрямительный канал 10-го типа (Kir4.1)	Поддержание баланса калия, натрия и магния
<i>SLC12A3</i>	Транспортер растворов 12.3 (Na/Cl-котранспортер)	Реабсорбция натрия и хлора в почечных канальцах, регулирование уровня калия в плазме крови
<i>WNK1</i>	Серин/треонинкиназа WNK1	Активизирует ионные каналы — транспортеры SCNN1A, SCNN1B, SCNN1D и SGK1, контроль транспорта ионов калия, натрия и хлора путем ингибирования активности киназы WNK4
<i>WNK2</i>	Серин/треонинкиназа WNK2	Активирует каналы — транспортеры ионов SLC12A2, SCNN1A, SCNN1B, SCNN1D, SGK1, ингибирует транспортер SLC12A5
<i>WNK3</i>	Серин/треонинкиназа WNK3	Модуляция активности котранспортеров калия, натрия и хлорид-аниона
<i>WNK4</i>	Серин/треонинкиназа WNK4	Регуляция электролитного гомеостаза, минералокортикоидов, выживания и деления клеток
Белки, регулирующие функцию миоцитов		
<i>KCNJ2</i>	Выпрямительный калиевый канал 2-го типа (сердечный)	Возбудимость мышечных тканей, поддержание ритма сердечных сокращений
<i>KCNJ8</i>	АТФ-чувствительный калиевый выпрямительный канал 8-го типа	Регулирование реполяризации миоцитов
<i>KCNJ3</i>	G-белок-активируемый калиевый выпрямительный канал 1-го типа	Регулирование ЧСС
<i>KCNJ11</i>	АТФ-чувствительный калиевый выпрямительный канал 11-го типа	Регулирование ЧСС
<i>KCNJ12</i>	АТФ-чувствительный калиевый выпрямительный канал 12-го типа	Участие в формировании потенциала действия и возбудимости миокарда

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений.

ROMK-каналы под воздействием существующего градиента концентрации калия [17].

Выпрямительный калиевый канал 2-го типа (KCNJ2) участвует в создании потенциала действия кардиомиоцитов и регулирует возбудимость других видов миоцитов, а также нейронов. Дефекты гена *KCNJ2* приводят к синдрому удлиненного интервала QT — заболеванию, характеризующемуся длительным интервалом QT на электрокардиограмме и полиморфными желудочковыми аритмиями. Последние вызывают обмороки и даже ВСС в ответ на физическую нагрузку или эмоциональный стресс. При дефиците магния блокировка транспорта магния из клетки будет уменьшена, «выпрямительный эффект» значительно снизится, что также приведет к удлинению интервала QT и к аритмиям соответствующего типа [17].

Магнийзависимые натрий/калиитранспортные АТФазы АТР1А1, АТР1А2, АТР12А катализируют гидролиз Mg-АТФ в сочетании с обменом ионов натрия и калия через плазматическую мембрану. Градиент Na^+/K^+ необходим для транспорта питательных веществ и абсорбции калия в различных тканях. Нарушения активности Na/K-АТФаз вследствие генетических дефектов связаны с нарушениями электролитного баланса и процессов вазодилатации.

Mg²⁺-зависимые ферменты серин/треонинпротеинкиназы WNK1, WNK2, WNK3, WNK4 играют важную роль в регуляции электролитного гомеостаза посредством модулирования активности котранспортеров калия, натрия и хлорида. Киназа WNK1 активизирует ионные каналы-транспортёры (SCNN1A, SCNN1B, SCNN1D, SGK1) и контролирует транспорт ионов натрия и хлора путем ингибирования активности киназы WNK4, которая, в свою очередь, регулирует активность тиазид-чувствительного Na^+/Cl^- -котранспортера, SLC12A3.

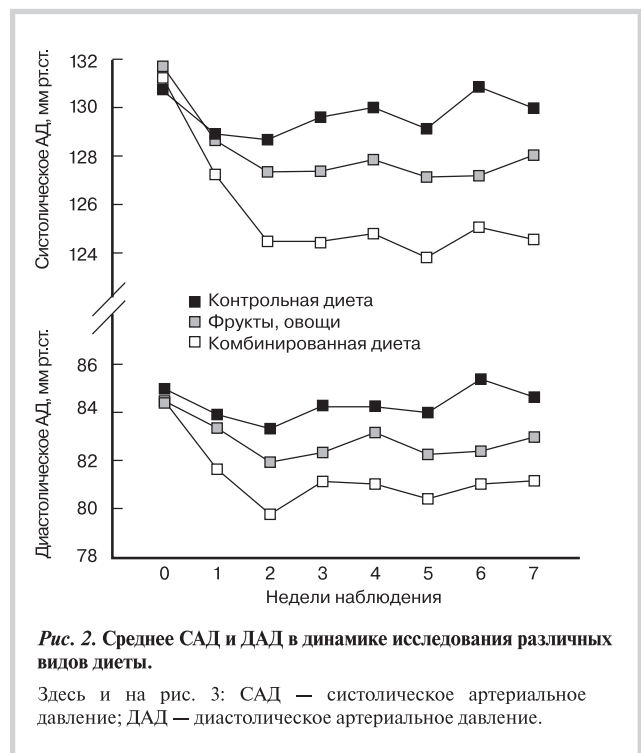
Таким образом, данные фундаментальных исследований показывают, что *магний является комплексным регулятором гомеостаза калия в организме, а калий, в свою очередь, необходим для осуществления некоторых функций магния.* С одной стороны, ионы магния необходимы для сохранения калия в



организме и снижения потерь — эти процессы осуществляют АТФ-чувствительные выпрямительные K-каналы (KCNJ10, KCNJ1), натрий/калий-транспортные АТФазы (АТР1А1, АТР1А2, АТР12А). С другой стороны, активируя такие модуляторы электролитного гомеостаза, как WNK-киназы, магний предотвращает гиперкалиемию и способствует поддержанию уровней калия в пределах физиологического диапазона.

Клинические исследования потребления калия с пищей и приема препаратов калия для регуляции АД. Более высокое потребление калия с пищей и с препаратами ассоциировано с более низким нормальным АД. У пациентов с ГБ установлен дозозависимый эффект: снижение САД в среднем на 1,0 мм рт.ст. и ДАД на 0,52 мм рт.ст. при увеличении потребления калия на каждые 600 мг/сут. Отметим, что эти эффекты наблюдались вне зависимости от наличия дефицита калия. Среднее снижение АД при потреблении 4,7 г/сут калия (120 ммоль/сут) составляет 8 ± 4 мм рт.ст., в зависимости от уровней потребления натрия, магния и кальция [23]. К продуктам — концентратам калия относятся курага (более 1700 мг/100 г), фасоль (>1100 мг/100 г), морская капуста (около 1000 мг/100 г), чернослив (>800 мг/100 г), изюм (>860 мг/100 г) [9].

Изучение влияния различных диет в течение 11 нед в когорте больных АГ и лиц с нормальным АД (n=379) показало, что комбинированная диета (богатая фруктами, овощами и молочными продуктами с пониженным содержанием насыщенных жиров) приводит к клинически значимому снижению АД по сравнению с типичной «западной» диетой [24]. Изменение диеты приводило к повышению потребления калия на 1447—2776 мг/сут. Снижение АД отмечается уже через 2 нед после изменения рациона и сохраняется, по меньшей мере, еще в течение 6 нед (рис. 2). Эффект был более выражен у больных АГ: снижение САД на 11,4 мм рт.ст. и ДАД на 5,5 мм рт.ст. Очевидно, что снижение АД может быть отнесено к повышению потребления с пищей не только калия, но также маг-



ния, кальция, витаминов группы В, биофлавоноидов и других микронутриентов.

По результатам мониторингования АД, у лиц с нормальным АД с низким потреблением и калия, и магния с пищей отмечается наиболее отчетливый ответ на дополнительные дотации этих элементов. Например, женщины с нормальными уровнями АД из исследования Nurses' Health Study I, которые характеризовались низкой обеспеченностью и калием, и магнием, получали дотации калия (1,6 г/сут, 40 ммоль/сут), кальция (1200 мг/сут, 30 ммоль/сут) и магния (336 мг/сут, 14 ммоль/сут) или плацебо в течение 16 нед. По сравнению с плацебо, у женщин, получающих диету, обогащенную калием, магнием и кальцием, отмечены статистически значимые снижения САД (на 2,0 мм рт.ст. при 95% ДИ от 3,7 до

0,3) и ДАД (на 1,7 мм рт.ст. при 95% ДИ от 3,0 до 0,4) [25]. В этом исследовании изменения АД анализировались через каждые 2 ч в течение суток. Наиболее выраженное снижение АД вследствие повышенного потребления калия было отмечено в период с 3:00 утра по 13:00; во второй половине дня, особенно поздним вечером, различия между группами сглаживались (рис. 3).

В эксперименте дотации калия и магния снижают АД в модели спонтанной АГ. Диета с избыточным содержанием натрия (6% NaCl) приводила к увеличению САД с 191 до 209 мм рт.ст. Диета с высоким содержанием калия и магния (6% K+Mg) приводила к снижению САД с 197 до 181 мм рт.ст. При этом диеты с содержанием 9% K и 12% Mg приводили почти к такому же эффекту в снижении АД, как и 6% диета [26].

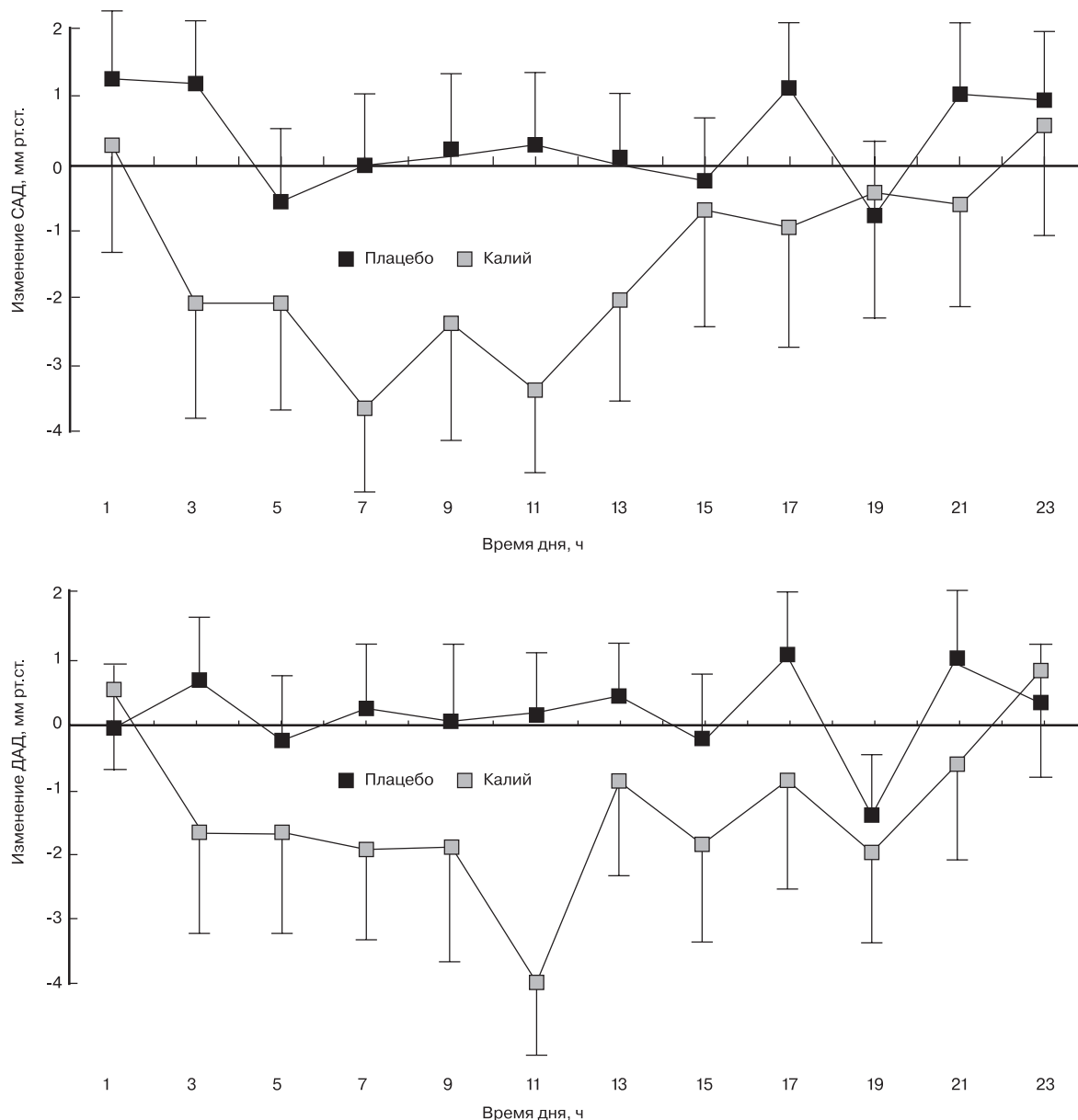


Рис. 3. САД и ДАД в группах калия и плацебо.

Амбулаторные измерения АД были усреднены для 2-часовых интервалов.

Потребление с пищей калия, кальция, магния во второй половине беременности влияет на АД новорожденных и младенцев. Потребление минералов оценивалось у беременных ($n=212$) посредством дневников диеты. АД у младенцев измерялось на 3-и сутки после родов, в возрасте 1, 6 и 12 мес посредством ультразвукового аускультативного тонометра. Потребление калия во время беременности было обратно пропорционально ДАД ребенка в возрасте 6 мес ($r=-0,28$; $p=0,01$) и 12 мес ($r=-0,30$; $p=0,05$) [27].

Несколько мета-анализов [28–31] показывают значительное снижение АД при увеличении дотаций калия. Мета-анализ F. Сарруccio и соавт. [29] включил 19 клинических исследований и показал, что пероральный прием калийсодержащих препаратов снижал САД на 5,9 мм рт.ст. и ДАД на 3,4 мм рт.ст. Среднее количество калия, введенного с препаратами, составило 86 ммоль/сут (3,4 г/сут, в первую очередь, в форме хлорида калия, КСI), средняя продолжительность приема — 39 дней.

Мета-анализ 33 рандомизированных контролируемых исследований, проведенный P. Whelton и соавт. [30], включил 12 клинических испытаний с участием лиц с нормальным АД и 21 исследование с участием больных ГБ. Средняя продолжительность приема препаратов калия составила 5 нед, типичная доза составила 75 ммоль/сут (60–120 ммоль/сут, т.е. 2,5–5,0 г/сут), что было ассоциировано со снижением САД на 4,4 мм рт.ст. и ДАД на 2,5 мм рт.ст. у больных АГ и на 1,8 мм рт.ст. (САД) и 1,0 мм рт.ст. (ДАД) у лиц с нормальным АД.

В мета-анализе J. Geleijnse и соавт. [28] повышенное потребление калия (в среднем 1,8 г/сут, 44 ммоль/сут) привело к среднему снижению САД на 2,4 мм рт.ст. и ДАД на 1,6 мм рт.ст. Как и в случае предыдущих мета-анализов, снижение АД было более выраженным у больных АГ (САД на 3,5 мм рт.ст., ДАД на 2,5 мм рт.ст.), чем у лиц с нормальным АД (САД на 0,97 мм рт.ст., ДАД на 0,34 мм рт.ст.). Еще один мета-анализ 5 рандомизированных исследований показал, что дотации калия привели к достоверному снижению САД (на 3,9 мм рт.ст.) и ДАД (на 1,5 мм рт.ст.) [31].

Все эти мета-анализы указывают на дозозависимый эффект снижения АД при повышении потребления калия. Значительное снижение АД достигается при дозах калия в диапазоне 1,9–4,7 г/сут (49–122 ммоль/сут), что приводит к снижению САД в среднем на 2–6 мм рт.ст. и ДАД на 2–4 мм рт.ст.

В большинстве проведенных исследований препаратов калия исследовались эффекты калия при АГ. Однако препараты калия не являются «антигипертоническими средствами». Как было отмечено ранее, у пациентов с астенией и низкими уровнями САД и ДАД уровни калия и магния в крови были достоверно снижены по сравнению с таковыми у лиц с нормальным АД. Физиологически калий модулирует АД: способствует снижению повышенного АД и, наоборот, повышению пониженного АД.

В ряде исследований была показана связь дефицита калия и ортостатической гипотонии [32–34]. Например, в исследовании [33] было показано, что в подгруппе пациентов с гипотонией гипокалиемия встречалась достоверно чаще ($p<0,01$), причем более низкие уровни калия в плазме крови коррелировали с более высокими уровнями альдостерона ($r=-0,57$; $p<0,01$) и ренина ($r=-0,69$; $p<0,001$).

В исследовании [34] сравнивались эффекты дотаций калия (60 ммоль/сут, т.е. 2,4 г/сут) и плацебо у пожилых пациентов с

ортостатической гипотонией. При приеме калия ортостатическое падение САД составило 16 ± 9 мм рт.ст., а в контрольной группе — 33 ± 5 мм рт.ст. ($p=0,01$). Не было отмечено побочных эффектов, связанных с приемом препарата калия. Таким образом, представляется перспективным использование препаратов калия и магния не только при гипертонических, но и при гипотонических состояниях.

Результаты клинических исследований влияния приема препаратов магния на АД. Мета-анализ 7 рандомизированных исследований ($n=135$) показал, что прием магния способствует более выраженному снижению повышенного АД (САД >155 мм рт.ст.) у больных АГ, принимающих антигипертензивные препараты (в среднем дополнительно на 19 мм рт.ст. при 95% ДИ от 15 до 23; $p<0,0001$) [35].

Прием препаратов магния эффективен для предотвращения высокого АД во время беременности. Прием женщинами с первой беременностью по 300 мг/сут магния (цитрат) с 25-й недели беременности был ассоциирован с более низким ДАД на 37-й неделе (72 мм рт.ст. в группе магния, 77 мм рт.ст. в контроле; $p=0,031$), что происходило за счет снижения АД не у всех участниц, а только у участниц с исходно повышенным АД [36].

Прием органической формы магния (магния аспартат гидрохлорид, 480 мг/сут Mg^{2+} , 6 мес) способствует снижению АД в группе женщин среднего возраста ($n=91$) с умеренной АГ. При приеме магния аспартата ДАД достоверно снизилось на 3,4 мм рт.ст. ($p=0,003$) [37].

Прием препаратов органического магния снижает амбулаторное АД у пациентов с АГ. В группе 48 пациентов с несложненной АГ 24 пациента принимали пироглутамат магния (600 мг/сут Mg^{2+} , 12 нед) в дополнение к рекомендациям по изменению образа жизни, а 24 пациента вошли в контрольную группу. Прием магния соответствовал снижению среднесуточного САД (на $5,6\pm 2,7$, в контроле — на $1,3\pm 2,4$ мм рт.ст.; $p<0,001$) и ДАД (на $2,8\pm 1,8$, в контроле — на $1\pm 1,2$ мм рт.ст.; $p=0,002$) [38].

Мета-анализ 22 рандомизированных исследований ($n=1173$) показал, что прием препаратов магния (средняя доза 410 мг/сут при 95% ДИ от 120 до 973 мг/сут) ассоциирован с достоверным снижением повышенного САД на 3–4 мм рт.ст. и ДАД на 2–3 мм рт.ст., причем эффект усиливался при потреблении магния более 370 мг/сут [39].

Прием органических форм магния улучшает функцию сердечно-сосудистой системы у пожилых пациентов с СД. В исследовании с участием 60 пожилых (старше 65 лет) пациентов с СД 30 человек принимали Mg-пироглутамат (368 мг/сут элементного магния), 30 вошли в контрольную группу. Прием препарата магния приводил к значительному повышению постшемической поток-опосредованной дилатации (от $3,3\pm 3,6$ до $8,4\pm 3,9\%$; $p<0,05$) [40].

Пероральный прием препаратов магния снижал повышенное АД у пациентов с АГ на фоне СД 2-го типа в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ($n=82$, 40–75 лет). Пациенты в испытываемой группе принимали 450 мг/сут элементного магния ($2,5$ г/сут $MgCl_2$) в течение 4 мес, в контрольной группе — только стандартную терапию. При приеме магния установлено достоверное снижение АД (на $20,4\pm 15,9$ мм рт.ст., в контроле — на $4,7\pm 12,7$ мм рт.ст., $p=0,03$) и ДАД (на $8,7\pm 16,3$ мм рт.ст., в контроле — на $1,2\pm 12,6$ мм рт.ст., $p=0,02$).

Мета-анализ 12 рандомизированных исследований ($n=545$) показал эффективность перорального приема препаратов магния в течение 8–26 нед для контроля АД у взрослых. По сравнению с плацебо прием препаратов магния приводил к статистически достоверному снижению повышенного ДАД (в среднем на 2,2 мм рт.ст., 95% ДИ 3,4–0,9) [41, 42].

Мета-анализ 20 рандомизированных клинических исследований ($n=1220$) подтвердил эффективность воздействия препаратов магния для перорального приема (в дозировке 400 мг/сут, 95% ДИ 240–960 мг/сут) на снижение повышенного АД. Мета-анализ позволил установить дозозависимый эффект магния: при увеличении потребления магния на каждые 240 мг/сут САД снижалось на 4,3 мм рт.ст. (95% ДИ 6,3–2,2, $p<0,001$), ДАД — на 2,3 мм рт.ст. (95% ДИ 4,9–0,1, $p=0,08$) [43].

Синергидное действие калия и магния: модуляция артериального давления. Как было отмечено выше, калий и магний модулируют ответ сосудов на вазопрессорные и вазодилаторные стимулы. Более высокое потребление калия, магния и кальция нормализует АД, снижая риск ишемической болезни сердца и инсульта [44]. В эксперименте увеличение диетарного потребления калия и магния ослабляет «объем-зависимую» гипертензию, связанную с повышением уровней эндогенного ингибитора натрий-калиевых насосов (SPI). Ингибирование Na,K-АТФазы кардиомиоцитов из-за увеличенного уровня SPI участвует в патогенезе АД, особенно на фоне гиперинсулинемии [45]. Калий и магний вносят аддитивный вклад в предотвращение увеличения уровней ингибитора SPI [46].

Препараты калия и магния эффективны при ятрогенной гипертензии. Экспериментальные дотации калия и магния показали положительные эффекты в отношении циклоспорин-А-индуцированной гипертензии и нефротоксичности. Напомним, что циклоспорин-А относится к препаратам, приводящим к быстрым потерям калия и магния (в течение 1–3 ч). Диета с высоким содержанием калия (2,4% К) и магния (0,6% Mg) снижала повышенное АД (198 ± 5 мм рт.ст.) по сравнению с контролем (212 ± 2 мм рт.ст., $p<0,05$) и частично предотвращала развитие протеинурии (на 25%, $p<0,05$). Наиболее эффективная защита от нефротоксичного действия циклоспорина-А (в плане поддержания АД) была достигнута при совместном применении калия и магния для обогащения диеты. Развитие циклоспорин-индуцированных поражений клубочков, трубочек и сосудов почек связано с дофаминергической недостаточностью [47]. Калий и магний также оказывают благотворное воздействие на морфологические особенности тканей сердца и почек при циклоспорин-А-индуцированных повреждениях этих органов у спонтанно гипертензивных крыс [48].

Прием пациентами с АД ($n=35$) калий-магниевых препаратов (4 нед) в сравнительно невысоких дозах (магний — 71 мг/сут, калий — 217 мг/сут) приводил к достоверному снижению жесткости (compliance) стенок артериол (на $45\pm 7\%$) и способствовал нормализации повышенного АД [49].

Истощение калия в тканях организма является характерной чертой АД и СД 2-го типа. Различные терапевтические подходы к лечению АД (например, использование ингибиторов АПФ, β -адреноблокаторов и др.) приводят к частичному восстановлению уровней калия в крови. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) изотопов К, Na, Са, Mg была использована для количественного анализа содержания этих ионов в эритроцитах пациентов с АД ($n=10$), прошедших терапию ($n=13$), пациентов с АД, не проходивших терапии. Уровни

калия у пациентов с АД, получавших фармакотерапию, были выше, чем у пациентов с АД, не проходивших курс фармакотерапии (139 ± 3 ммоль/л, $p=0,05$). При этом уровни калия были обратно пропорциональны уровням кальция ($r=-0,85$, $p<0,001$) и прямо пропорциональны уровням магния ($r=0,67$, $p<0,001$) [50]. Последнее указывает на известные К-сберегающие свойства магния [17] и на антагонизм между Mg и Са [51].

Одним из наиболее известных препаратов калия и магния является панангин, действующим началом которого являются аспарагинаты калия и магния. Аспарагинаты калия и магния характеризуются высокой биодоступностью (более 30%) и низкой токсичностью (LD50 более 400 мг/кг) по сравнению с неорганическими солями (хлориды, сульфаты и др.). Аспарагинат-анион является компонентом метаболома человека, перерабатывается в известных метаболических путях (метаболизма аминокислот, цикле мочевины, цикле Кребса и др.) и не только не нагружает выводящие системы, но и интенсифицирует процесс обезвреживания продуктов азотистого обмена в почках.

Обезвреживание продуктов азотистого обмена (прежде всего, мочевой кислоты) весьма важно для профилактики АД, т.к. повышенные уровни мочевой кислоты ассоциированы с повышением риска АД. Например, в крупномасштабном исследовании подростков 10–15 лет ($n=5748$), наблюдаемых в течение 7 лет, было установлено, что уровни мочевой кислоты более 7,3 мг/дл повышают риск АД у мальчиков в 2,9 раза, а уровни мочевой кислоты более 6,2 мг/дл повышают риск АД у девочек в 5,2 раза [52].

Кроме того, использование сочетанных препаратов аспарагинатов калия и магния является важной формой терапии аритмий как при пероральном приеме [53], так и с использованием инфузий [54, 55]. Панангин отличается кардиопротекторным действием и способствует повышению уровней восстановленного глутатиона [56], улучшению переносимости физических нагрузок пациентами с миокардиодистрофией [57], способствует снижению нейровегетативных нарушений [58]. Панангин также может использоваться в лечении сердечной недостаточности [59], инфаркта миокарда [60], при отравлении гликозидами [61].

В работе [62] оценивалось влияние панангина на электролитный баланс, реакцию сердечно-сосудистой системы, психологический статус и качество жизни пациентов с компенсированной АД в условиях повышенной температуры воздуха летом ($n=61$). Группа была рандомизирована на прием панангина (1 таблетка 3 раза/сут) или контроль. Стандартная терапия в обеих группах включала гипотензивные средства, в т.ч. ингибиторы АПФ. Применение панангина достоверно повышало уровни калия и магния в плазме крови, улучшало качество жизни, снижало частоту сердечных сокращений и частоту приступов АД в период летней жары [62]. Таким образом, панангин может использоваться в качестве сопровождающей терапии пациентов с АД.

Препарат панангин (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) выпускается в виде двух форм — панангин (калия аспарагинат 158 мг, магния аспарагинат 140 мг) и панангин форте (калия аспарагинат 316 мг, магния аспарагинат 280 мг). При наличии у пациента диагнозов «гипокалиемия» или «гипомагниемия» рекомендуется прием панангина форте в течение 1–2 мес с последующим переходом на долговременный прием поддерживающих доз калия и магния панангином.

Заключение

Применение препаратов калия и магния при артериальной гипертонии является общепринятой терапевтической практикой. Ионы калия и магния вносят важный вклад в снижение повышенного систолического и диастолического артериального давления при гипертонии, и также в повышение сниженного систолического и диастолического артериального давления при

гипотонии. Модулирующие эффекты калия и магния при артериальной гипертонии и гипотонии развиваются при использовании именно небольших доз калия и магния, способствующих компенсации дефицита этих электролитов. Долговременная терапия пациентов сочетанными препаратами калия и магния в небольших дозах позволяет избежать формирования гиперкалиемии и в то же время компенсировать дефицит ионов калия за счет калийсберегающих свойств ионов магния.

Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Иваново

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

Громова О.А. – д.м.н., проф. кафедры.

Егорова Е.Ю. – к.м.н., докторант кафедры.

Юдина Н.В. – соискатель кафедры.

ГБАОУ ВПО Московский физико-технический институт (государственный университет), Долгопрудный, Московская область

Торшин И.Ю. – к.физ.-мат.н., доцент кафедры интеллектуальных систем.

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Краснодар

Быков А.Т. – д.м.н., проф., член корр. РАН, зав. кафедрой восстановительной медицины, физиотерапии, мануальной терапии, ЛФК и спортивной медицины ФПК и ППС.

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Information about the author:

Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

Olga A. Gromova – MD, professor.

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Литература/REFERENCES

- Gromova Ju.A., Torshin I.Ju., Kalacheva A.G., Grishina T.R. O sinergizme kalija i magnija v podderzhanii funkcii miokarda. *Kardiologija*, 2016;3:73–80. Russian (Громова Ю.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Гришина Т.Р. О синергизме калия и магния в поддержании функции миокарда. *Кардиология* 2016;3:73–80).
- Kesteloot H. Epidemiological studies on the relationship between sodium, potassium, calcium, and magnesium and arterial blood pressure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984;6 Suppl 1:S192–S196.
- Panhwar A.H., Kazi T.G., Afridi H.I., Talpur F.N., Arain S., Kazi N. Distribution of potassium, calcium, magnesium, and sodium levels in biological samples of Pakistani hypertensive patients and control subjects. *Clin Lab* 2014;60(3):463–474.
- Wu X., Ackermann U., Sonnenberg H. Hypertension development in Dahl S and R rats on high salt-low potassium diet: calcium, magnesium and sympathetic nervous system. *Clin Exp Hypertens* 1998;20(7):795–815.
- Touyz R.M., Milne F.J., Seftel H.C., Reinach S.G. Magnesium, calcium, sodium and potassium status in normotensive and hypertensive Johannesburg residents. *S Afr Med J* 1987;72(6):377–381.
- Rubenowitz E., Landin K., Wilhelmsen L. Skeletal muscle magnesium and potassium by gender and hypertensive status. *Scand J Clin Lab Invest* 1998;58(1):47–54.
- Murata T., Horiuchi T., Goto T., Li Y., Hongo K. Vasomotor response induced by change of extracellular potassium and magnesium in cerebral penetrating arterioles. *Neurosci Res* 2011;70(1):30–4.
- Afridi H.I., Kazi T.G., Kazi N., Jamali M.K., Arain M.B., Jalbani N., Sarfaraz R.A., Shah A., Kandhro G.A., Shah A.Q., Baig J.A. Potassium, calcium, magnesium, and sodium levels in biological samples of hypertensive and nonhypertensive diabetes mellitus patients. *Biol Trace Elem Res* 2008;124(3):206–24.
- Rebrov V.G., Gromova O.A. Vitaminy, makro- i mikrojelementy. М., GeoTarMed, 2008, 954 s. Russian (Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М., Гэотар-Мед, 2008, 954 с).
- Itoh K., Kawasaki T., Uezono K. [Relationship of dietary intake of sodium, potassium, calcium and magnesium to blood pressure]. *Nihon Kosho Eisei Zasshi* 1995;42(2):95–103.
- Joosten M.M., Gansevoort R.T., Mukamal K.J., Kootstra-Ros J.E., Feskens E.J., Geleijnse J.M., Navis G., Bakker S.J. Urinary magnesium excretion and risk of hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study. *Hypertension* 2013;61(6):1161–7.
- Chiuvе S.E., Korngold E.C., Januzzi J.L. Jr., Gantzer M.L., Albert C.M. Plasma and dietary magnesium and risk of sudden cardiac death in women. *Am J Clin Nutr* 2011;93(2):253–60.
- Haus E., Nicolau G., Lakatua D.J., Jachimowicz A., Plinga L., Sackett-Lundeen L., Petrescu E., Ungureanu E. Circannual variations in blood pressure, urinary catecholamine excretion, plasma aldosterone, and serum sodium, potassium, calcium, and magnesium in children 11±1.5 years of age. *Prog Clin Biol Res* 1987;227B:3–19.
- Grishina T.R. Jelementnyj status podrostkov 15–18 let s arterial'noj

- gipertoniej i sposoby korekcii ego narushenij. Avtoref. diss. d.m.n., Ivanovskaja gosudarstvennaja medicinskaja akademija. Ivanovo, 2007. Russian (Гришина Т.П. Элементный статус подростков 15–18 лет с артериальной гипертонией и способы коррекции его нарушений. Автореф. дисс. д.м.н., Ивановская государственная медицинская академия. Иваново, 2007) .
15. Judina N.V., Egorova E.Ju., Grishina T.R., Kalacheva A.G., Gromova O.A. Sravnitel'naja jeffektivnost' mineral'noj korekcii pri lechenii sindroma vegetativnoj distonii u molodyh v sochetanii s arterial'noj gipotenziej. *Zemskij vrach* 2013;4:41–47. Russian (Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Гришина Т.П., Калачева А.Г., Громова О.А. Сравнительная эффективность минеральной коррекции при лечении синдрома вегетативной дистонии у молодых в сочетании с артериальной гипотензией. *Земский врач* 2013;4:41–47).
 16. Forbes R.M. Effects of magnesium, potassium and sodium nutriture on mineral composition of selected tissues of the albino rat. *J Nutr* 1966;88(4):403–410.
 17. Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Ju., Grishina T.R., Judina N.V. Kalij-sberegajushhie svojstva magnija. *Kardiologija* 2013;10:38–48. Russian (Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Гришина Т.П., Юдина Н.В. Калий-сберегающие свойства магния. *Кардиология* 2013;10:38–48).
 18. Rasmussen H.S., Aurup P. et al: Magnesium and acute myocardial infarction: Transient hypomagnesemia not induced by renal magnesium loss in patients with acute myocardial infarction. *Arch InternMed* 1986;146:872–874.
 19. Lumme J.A., Jounela A.J. The effect of potassium and potassium plus magnesium supplementation on ventricular extrasystoles in mild hypertensives treated with hydrochlorothiazide. *Int J Cardiol* 1989 Oct;25(1):93–7.
 20. Tamargo J., Segura J., Ruilope L.M. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: loop diuretics and potassium-sparing agents. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(5):605–21.
 21. Marott S.C., Nielsen S.F., Benn M., Nordestgaard B.G. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J* 2014;35(18):1205–14.
 22. Hoes A.W., Grobbee D.E., Peet T.M., Lubsen J. Do non-potassium-sparing diuretics increase the risk of sudden cardiac death in hypertensive patients? Recent evidence. *Drugs* 1994;47(5):711–733.
 23. Houston MC. The importance of potassium in managing hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011;13(4):309–17 doi.
 24. Appel L.J., Moore T.H., Obarzanek E. et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117–1124.
 25. Sacks F.M., Willett W.C., Smith A., Brown L.E., Rosner B., Moore T.J. Effect on blood pressure of potassium, calcium, and magnesium in women with low habitual intake. *Hypertension* 1998;31(1):131–138.
 26. Summanen J.O., Vuorela H.J., Hiltunen R.K. Does potassium and magnesium supplementation lower the blood pressure of spontaneously hypertensive rats? *J Pharm Sci* 1994;83(2):249–251.
 27. McGarvey S.T., Zinner S.H., Willett W.C., Rosner B. Maternal prenatal dietary potassium, calcium, magnesium, and infant blood pressure. *Hypertension* 1991;17(2):218–224.
 28. Geleijnse J.M., Kok F.J., Grobbee D.E. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens* 2003;17:471–80.
 29. Cappuccio F.P., MacGregor G.A. Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials. *J Hypertens* 1991;9(5):465–73.
 30. Whelton P.K., He J., Cutler J.A., et al. Effects of oral potassium on blood pressure: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997;277:1624–32.
 31. Dickinson H.O., Nicolson D.J., Campbell F. et al. Potassium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004641
 32. Slama R., Guedon J., Foucault J.P. Orthostatic hypotension and chronic potassium depletion. *Coeur Med Interne* 1963 Jan;2:105–11.
 33. Luutonen S., Neuvonen P., Ruskoaho H., Rähä I., Rajala T., Antila K., Sourander L. The role of potassium in postural hypotension: electrolytes and neurohumoral factors in elderly hypertensive patients using diuretics. *J Intern Med* 1995 Apr;237(4):375–80.
 34. Heseltine D., Thomas T., Wilkinson R., James O.F., Potter J.F. Potassium supplementation in the treatment of idiopathic postural hypotension. *Age Ageing* 1990 Nov;19(6):409–14.
 35. Rosanoff A., Plesset M.R. Oral magnesium supplements decrease high blood pressure (SBP>155 mmHg) in hypertensive subjects on anti-hypertensive medications: a targeted meta-analysis. *Magnes Res* 2013;26(3):93–9.
 36. Bullarbo M., Odman N., Nestler A., Nielsen T., Kolisek M., Vormann J., Rylander R. Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: a randomised placebo control trial. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288(6):1269–74.
 37. Witteman J.C., Grobbee D.E., Derckx F.H., Bouillon R., de Bruijn A.M., Hofman A. Reduction of blood pressure with oral magnesium supplementation in women with mild to moderate hypertension. *Am J Clin Nutr* 1994;60(1):129–135.
 38. Hatzistavri L.S., Sarafidis P.A., Georgianos P.I., Tziolas I.M., Aroditis C.P., Zebekakis P.E., Pikilidou M.I., Lasaridis A.N. Oral magnesium supplementation reduces ambulatory blood pressure in patients with mild hypertension. *Am J Hypertens* 2009;22(10):1070–5.
 39. Kass L., Weekes J., Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2012;66(4):411–8.
 40. Barbagallo M., Dominguez L.J., Galioto A., Pineo A., Belvedere M. Oral magnesium supplementation improves vascular function in elderly diabetic patients. *Magnes Res* 2010;23(3):131–7.
 41. Guerrero-Romero F., Rodriguez-Moran M. The effect of lowering blood pressure by magnesium supplementation in diabetic hypertensive adults with low serum magnesium levels: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Hum Hypertens* 2009;23(4):245–51.
 42. Dickinson H.O., Nicolson D.J., Campbell F., Cook J.V., Beyer F.R., Ford G.A., Mason J. Magnesium supplementation for the management of essential hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD004640.
 43. Jee S.H., Miller E.R. 3rd, Guallar E., Singh V.K., Appel L.J., Klag M.J. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002;15(8):691–696.
 44. Houston M.C., Harper K.J. Potassium, magnesium, and calcium: their role in both the cause and treatment of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10(7 Suppl):3–11.
 45. Calderaro V., Steffanini R., Matera M.G., Vacca C., Dini I., Rossi F. Physiological and pharmacological properties of an endogenous sodium pump inhibitor. *Life Sci* 1997;61(15):1457–1468.
 46. Pamnani M.B., Bryant H.J., Clough D.L., Schooley J.F. Increased dietary potassium and magnesium attenuate experimental volume dependent hypertension possibly through endogenous sodium-potassium pump inhibitor. *Clin Exp Hypertens* 2003;25(2):103–115.
 47. Pere A.K., Lindgren L., Tuomainen P., Krogerus L., Rauhala P., Laakso J., Karppanen H., Vapaatalo H., Ahonen J., Mervaala E.M. Dietary potassium and magnesium supplementation in cyclosporine-induced hypertension and nephrotoxicity. *Kidney Int* 2000;58(6):2462–2472.
 48. Pere A.K., Krogerus L., Mervaala E.M., Karppanen H., Ahonen J., Lindgren L. Beneficial effects of dietary magnesium and potassium on cardiac and renal morphologic features in cyclosporin A-induced damage in spontaneously hypertensive rats. *Surgery* 2000;128(1):67–75.
 49. Wu G., Tian H., Han K., Xi Y., Yao Y., Ma A. Potassium magnesium

- supplementation for four weeks improves small distal artery compliance and reduces blood pressure in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2006;28(5):489–497.
50. Resnick L.M., Barbagallo M., Dominguez L.J., Veniero J.M., Nicholson J.P., Gupta R.K. Relation of cellular potassium to other mineral ions in hypertension and diabetes. *Hypertension* 2001;38(3 Pt 2): 709–712.
 51. Torshin I., Gromova O. Magnesium: fundamental studies and clinica practice. Nova BiomedicalPublishers NY, 2011:210.
 52. Sun H.L., Pei D., Lue K.H., Chen Y.L. Uric Acid Levels Can Predict Metabolic Syndrome and Hypertension in Adolescents: A 10-Year Longitudinal Study. *PLoS One* 2015;10(11):e0143786 doi.
 53. Zhi Y.F., Huang Y.S., Xu B.S., Wang S.R. [Clinical investigation of the protective effects of potassium magnesium aspartate against arrhythmia and its possible anti-oxidative mechanism]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2007;19(11):662–666.
 54. Kuhn P., Oberthaler G., Oswald J. [Anti-arrhythmia effectiveness of potassium-magnesium-aspartate infusion]. *Wien Med Wochenschr* 1991;141(3):64–65.
 55. Knuttgen D., Weidemann D., Doehn M. Restoring sinus rhythm after intraoperatively occurring isorhythmic AV dissociation by the use of K-Mg aspartate or Mg aspartate. *Magnes Trace Elem* 1990;9(6):303–308.
 56. Pisarenko O.I., Serebriakova L.I., Tsikitishvili O.V., Studneva I.M. [Attenuation of irreversible rat heart injury by reperfusion with metabolic protectors]. *Biomed Khim* 2008;54(6):659–670.
 57. Davidovich I.M., Mostovskij V.Ju., Kuznecova I.A., Skidan V.I. Panangin i hlorid kalija: sravnitel'naja jeffektivnost' pri provedenii nagruzochnyh farmakologicheskikh prob u pacientov mladogo vozrasta s miokardiodistrofiej. *Vestnik aritmologii* 2000;16;50–53. Russian (Давидович И.М., Мостовский В.Ю., Кузнецова И.А., Скидан В.И. Панангин и хлорид калия: сравнительная эффективность при проведении нагрузочных фармакологических проб у пациентов молодого возраста с миокардиодистрофией. *Вестник аритмологии* 2000;16;50–53.
 58. Krjuchkova T.A., Barzasekova S.A., Romanova T.A., Petrovskaja T.Ju., Kirienko A.I. Klinicheskoe znachenie primeneniya Panangina u detej s nedifferencirovannymi displasticheskimi zabojevanijami soedinitel'noj tkani. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija* 2013;21;4(147);77–82. Russian (Крючкова Т.А., Барзасекова С.А., Романова Т.А., Петровская Т.Ю., Кириенко А.И. Клиническое значение применения Панангина у детей с недифференцированными диспластическими заболеваниями соединительной ткани. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация* 2013;21;4(147);77–82).
 59. Prihodko V.V., Trebler L.Ia. Panangin treatment in cardiac insufficiency. *Sov Med* 1977;(1):149.
 60. Sokolov B.P., Mazii S.A. Effectiveness of potassium-magnesium asparaginate (panangin) and its effect of blood electrolytes in acute myocardial infarct. *Kardiologija* 1971;11(7):145–146.
 61. Zola-Sleccek E., Mochalski W. Potassium magnesium aspartate (K-Mg-aspartate) in the treatment of digitalis glycoside poisoning. *Folia Med Cracov* 1979;21(2):323–331.
 62. Ageev F., Smirnova M., Galaninskij P., Svirida O., Kuz'mina A., Patrusheva I., Nuraliev Je. Primenenie preparata panangin v ambulatornoj praktike u bol'nyh arterial'noj gipertoniej v period letnej zhary. *Vrach* 2012;5;64–68. Russian (Агеев Ф., Смирнова М., Галанинский П., Свирида О., Кузьмина А., Патрушева И., Нуралиев Э. Применение препарата панангин в амбулаторной практике у больных артериальной гипертонией в период летней жары. *Врач* 2012; 5;64–68).

Поступила 23.06.16 (Received 23.06.16)

Кому из больных, переживших острый коронарный синдром, можно усилить двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию пероральным антикоагулянтом?

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.90-96>

Е.П. ПАНЧЕНКО

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва

Контактная информация: Панченко Е.П. E-mail: lizapanchenko@mail.ru

To Whom Among Patients Survivors an Acute Coronary Syndrome, Can be Strengthened Two-antiplatelet Therapy With Oral Anticoagulants?

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.90-96>

E.P. PANCHENKO

Institute of Cardiology of Russian Cardiology Scientific and Production Complex, Moscow, Russia

Contact information: Panchenko E.P. E-mail: lizapanchenko@mail.ru

Пациент К., 54 лет, проживает в селе, работает механиком. Летом 2015 г. стал быстрее уставать, до этого времени не имел ограничений при физической нагрузке. Несколько раз в течение последних 3 лет случайно фиксировали повышение артериального давления (АД) до 160/80—170/85 мм рт. ст., гипотензивные препараты не принимал. Много лет курит до 10—15 сигарет в день, в 2015 г. перенес холецистэктомию.

29 декабря 2015 г. появилось ощущение сильной изжоги, длившееся около 15 мин, прошедшее самостоятельно, 5 января 2016 г. после физической нагрузки (чистил снег) появились боли в эпигастральной области, длились всю ночь. На следующий день утром обратился к врачу, была снята электрокардиограмма (ЭКГ), после чего был госпитализирован в районную больницу с диагнозом острый переднебоковой инфаркт миокарда.

Информация из выписки из истории болезни пациента: 6 января 2016 г. при поступлении частота сердечных сокращений 76 уд/мин, АД 115/70 мм рт. ст., в легких единичные влажные хрипы. ЭКГ от 6 января представлена на рис. 1. По данным эхокардиографии, выполненной в период госпитализации, обнаружены гипокинезия верхушечных и боковых сегментов, дискинезия переднеперегородочных сегментов, фракция выброса составляла 38—40%. Анализ крови от 08.01.16: креатинин 67,5 мкмоль/л, холестерин 7 ммоль/л (270 мг/дл), глюкоза 7,2 ммоль/л, гемоглобин 13,38 г/дл, гематокрит 43,2%, тропонин 1616 пг/мл, креатинфосфокиназа 540 ЕД/л.

С учетом клинической картины, ЭКГ и увеличенных маркеров повреждения миокарда больному был поставлен диагноз: ишемическая болезнь сердца (ИБС): передний инфаркт миокарда (ИМ) от 05.01.16. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Гипертоническая болезнь. Сахарный диабет, впервые выявленный. Была назначена терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК) 100 мг, клопидогрелом 75 мг, метопрололом 12,5 мг и розувастатином 20 мг в сутки. 14 января 2016 г. паци-

ент был выписан домой с рекомендациями продолжить прием перечисленных препаратов.

Анализируя историю болезни нашего пациента, можно констатировать, что даже в условиях районной больницы многое можно было сделать иначе. Больному были назначены все полагающиеся антиагреганты, однако нагрузочные дозы АСК (250 мг) и клопидогрела (300 мг) не были использованы. Нагрузочные дозы антитромбоцитарных препаратов, позволяющие ускорить их эффект, должны использоваться, особенно у больных, не принимавших антиагреганты до появления клинической картины острого коронарного синдрома (ОКС). Кроме того, любому пациенту с ИМ вне зависимости от тактики лечения должен быть назначен парентеральный антикоагулянт. Для нашего пациента оптимальным представляется фондапаринукс, так как у больных с ИМ при одинаковой эффективности с эноксапарином он вызывает меньше кровотечений. Подкожные инъекции фондапаринукса при консервативной тактике лечения следует продолжать весь период госпитализации.

У каждого пациента с ОКС должен быть оценен риск развития осложнений (сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ, инсульт) в ближайший и отдаленный период, так как именно он определяет дальнейшую тактику ведения пациента. Для определения риска смерти в стационаре у больного с ОКС эксперты предлагают использовать шкалу GRACE (табл. 1).

Суммарная оценка по шкале GRACE у нашего пациента (баллы в каждом разделе выделены темным фоном) составила 159 баллов, что указывает на высокий (>3%) риск смерти в стационаре и при выписке. В настоящее время существует также шкала GRACE-2, позволяющая прогнозировать риск смерти и повторного ИМ у пациента, перенесшего ОКС в течение года. Шкала устроена несколько сложнее, в ней используется специальный математический алгоритм, данная шкала доступна в Интернете, ее можно установить в смартфон или персональный компьютер и после ввода основных характеристик больного рассчитать показатель. Риск смерти и развития повторного ИМ в течение ближайшего года по шкале GRACE-2 у нашего пациента составил

© Е.П. Панченко, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 10: 90—96

12%. Антитромботическая терапия повышает риск кровотечений, для оценки риска кровотечений у больных с ОКС существует шкала CRUSADE (табл. 2).

Суммарная оценка у нашего пациента составила 26 баллов, что указывает на низкий риск крупного кровотечения. Таким образом, у нашего пациента при низком риске кровотечения в период пребывания в стационаре и в течение ближайшего года сохраняется высокий риск смерти и развития повторного ИМ, поэтому ему было необходимо при выписке рекомендовать проведение коронарографии (КГ).

В соответствии с последними европейскими рекомендациями по реваскуляризации миокарда от 2014 г. нашему пациенту, соответствующему критериям высокого риска,

в случае госпитализации в стационар с ангиографической лабораторией КГ должна была быть выполнена в первые 24 ч, так как у него имелись 3 первичных и 2 вторичных критерия высокого риска (табл. 3, 4).

Благодаря усилиям родственников 15 января 2016 г. (10-й день после ИМ) пациент поступил в Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова. ЭКГ при поступлении ничем не отличалась от представленной на рис. 1. После возникновения ИМ трижды отмечал появление стенокардии при увеличении темпа ходьбы. Результаты эхокардиографии от 18 января 2016 г.: аорта 4,0 см, левое предсердие 4,8 см (апикально 6,1×4,3 см), конечный диастолический размер левого желудочка 5,7 см, фракция выброса 55%, гипокинезия апикаль-

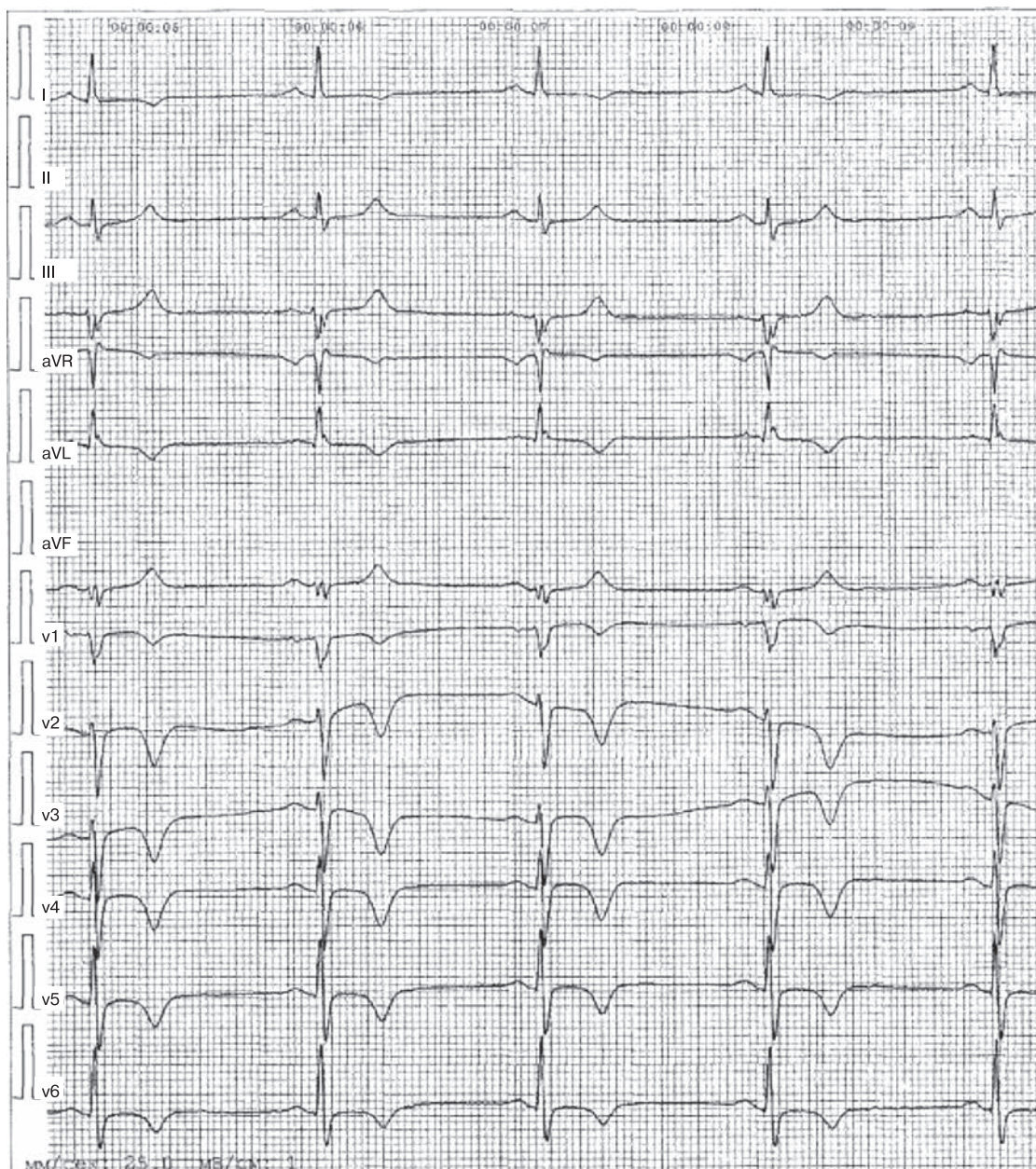


Рис. 1. Электрокардиограмма пациента К., 54 лет, от 06.01.16.

Таблица 1. Оценка риска смерти в стационаре больного с ОКС по шкале GRACE

Фактор риска	Баллы
Возраст, годы	
≤30	0
30—39	8
40—49	25
50—59	41
60—69	58
70—79	75
80—89	91
≥90	100
ЧСС, уд/мин	
≤50	0
50—69	3
70—89	9
90—109	15
110—149	24
150—199	38
≥200	46
Систолическое АД, мм рт. ст.	
≤80	58
80—99	53
100—119	43
120—139	34
140—159	24
160—199	10
≥200	0
Класс по Killip	
I	0
II	20
III	39
IV	59
Уровень креатинина в крови, мг/дл	
0—0,39	1
0,40—0,79	4
0,80—1,19	7
1,20—1,59	10
1,60—1,99	13
2,0—3,99	21
≥4,0	28
Другие факторы	
остановка сердца при поступлении	39
смещение сегмента ST, инверсии зубца T	28
повышенный уровень маркеров некроза миокарда в крови	14
риск смерти в стационаре	Сумма баллов
низкий (<1%)	≤125
умеренный (1—3%)	126—154
высокий (>3%)	≥155

Примечание. Здесь и в табл. 2—5: ОКС — острый коронарный синдром; ЧСС — частота сердечных сокращений; АД — артериальное давление.

ных, частично средних сегментов передней и переднеперегородочной области.

В анализе крови холестерин (ХС) 6,8 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности 3,5 ммоль/л, триглицериды 1,9 ммоль/л, липопротеид(а) 123 мг/дл. Терапия статинами была усилена — аторвастатин 80 мг, продолжены метопролол, АСК и клопидогрел в прежних дозах. 19 января больно-

Таблица 2. Оценка риска крупных кровотечений в стационаре по шкале CRUSADE

Фактор риска	Баллы
ЧСС, уд/мин	
≤70	0
71—80	1
81—90	3
91—100	6
101—110	8
111—120	10
>120	11
Систолическое АД, мм рт. ст.	
≤90	10
91—100	8
101—120	5
121—180	1
181—200	3
≥201	5
Гематокрит, %	
≤31,0	9
31,0—33,9	7
34,0—36,9	3
37,0—39,9	2
≥40,0	0
Клиренс креатинина, мл/мин	
≤15	39
>15—30	35
>30—60	28
>60—90	17
>90—120	7
>120	0
Другие факторы	
женский пол	8
сердечная недостаточность	7
другое сосудистое заболевание	6
сахарный диабет	6
риск крупного кровотечения в стационаре	Сумма баллов
очень низкий (3,1%)	≤20
низкий (5,5%)	21—30
умеренный (8,6%)	31—40
высокий (11,9%)	41—50
очень высокий (19,5%)	>50

му была выполнена КГ, результаты представлены на рис. 2. Выявлена окклюзия передней нисходящей артерии, которая была открыта с помощью имплантации стента с лекарственным покрытием, перед установкой стента дополнительно пациент получил 300 мг клопидогрела.

Применительно к данному случаю уместно обсудить принятое решение восстановить проходимость инфаркт-свя-

Таблица 3. Показания к КГ и ЧКВ у больных ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ

Рекомендация	Класс	Уровень
Срочная КГ (<2 ч) больным с очень высоким риском ишемии (рефрактерная стенокардия, СН, шок, опасные для жизни желудочковые аритмии, нестабильная гемодинамика)	I	C
Ранняя инвазивная стратегия (<24 ч) при наличии ≥ 1 первичного критерия высокого риска	I	A
Инвазивная стратегия (<72 ч) при наличии ≥ 1 критерия высокого риска или рецидива симптомов	I	A
У больных из группы низкого риска без рецидива симптомов рекомендуется верификация ишемии до КГ	I	A
Выбор между ЧКВ, множественным ЧКВ или АКШ на основе клиники, сопутствующих заболеваний, данных КГ (индекс SYNTAX)	I	C
У больных ОКС при ЧКВ значимых стенозов рекомендуются стенты нового поколения	I	A

Примечание. Здесь и в табл. 4: КГ — коронарография; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; СН — сердечная недостаточность; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ЭКГ — электрокардиограмма.

Таблица 4. Критерии высокого риска для выбора времени проведения КГ**Первичные критерии высокого риска**

1. Клинически значимое повышение или снижение Тп (+)
2. Динамика ST или T (симптомная или немая) (+)
3. Сумма баллов по GRACE >140 (+)

Вторичные критерии высокого риска

4. Сахарный диабет (+) (+)
5. СКФ <60 мл/мин/1,73 м²
6. ФВ <40%
7. Ранняя постинфарктная стенокардия
8. Недавнее ЧКВ
9. АКШ в анамнезе
10. Средний/высокий риск по шкале GRACE (+)

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ФВ — фракция выброса.

занной артерии у больного, перенесшего ИМ 2 нед назад. Аргументами для принятия этого решения послужили имевшиеся после развившегося ИМ 3 приступа стенокардии напряжения, относительно небольшой срок (14 дней) от начала заболевания и надежда на сохранение у относительно молодого больного с высоким риском развития осложнений жизнеспособного миокарда. Оценить эффективность наших усилий поможет запланированная через 3 мес повторная эхокардиография.

Еще одним вопросом, требующим обсуждения, является целесообразность усиления двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у нашего пациента. Как известно, у больных, переживших ОКС и получающих

ДАТТ, сохраняется высокий риск развития повторных ишемических осложнений. Так, по данным исследований последних лет, в которых изучалась эффективность различных вариантов ДАТТ и на основе которых сформулированы рекомендации, сердечно-сосудистая смертность, частота развития ИМ и инсульта в год составляет около 10% [1—3]. Даже при использовании наиболее эффективного препарата — тикагрелора в составе ДАТТ сердечно-сосудистая смертность, частота развития ИМ и инсульта за год составляет 9,8%.

При этом результаты анализа фрагмента Датского регистра, касающегося выявления тромбозов стентов у больных, переживших ОКС и получающих ДАТТ, указывают на их относительно небольшую частоту (2%), т.е. основную проблему составляют осложнения атеротромбоза, не связанные с окклюзией коронарной артерии, которая послужила причиной ОКС. Проспективное исследование PROSPECT [4], посвященное наблюдению за естественным течением атеросклероза на протяжении 3 лет у 697 пациентов, переживших ОКС и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), показало, что сердечно-сосудистые исходы на протяжении 3 лет наблюдения в равной степени связаны как со стенозами коронарных артерий, подвергнутых ЧКВ, так и с поражениями артерий иной локализации.

В связи с этим весьма логичным представляется желание усилить антитромботическую терапию нашему пациенту, особенно имея в виду низкий риск геморрагических осложнений у него. Можно ли в данном случае назначить тикагрелор вместо клопидогрела? Возможность перехода с клопидогрела на тикагрелор изучена в первые сутки ОКС во время проведе-

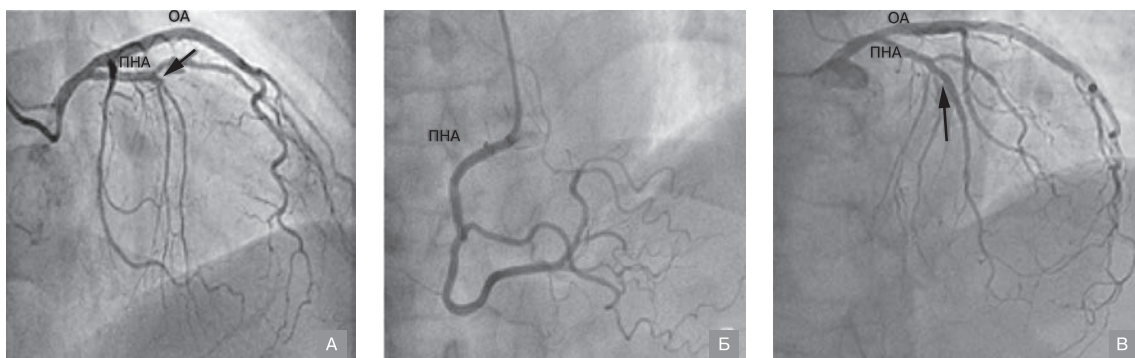


Рис. 2. А, Б — результаты коронароангиографии; В — результаты чрескожного коронарного вмешательства на ПНА пациента К., 54 лет.

ПНА — передняя нисходящая артерия; ПКА — правая коронарная артерия; ОА — огибающая артерия.

ния ЧКВ. В ситуации, в которой оказался наш пациент (КГ и ЧКВ выполнены через 2 нед от начала симптомов ОКС), польза от смены ингибитора P2Y₁₂ рецепторов не изучена.

Современные представления о патогенезе ОКС предусматривают наличие у больных атеросклеротической бляшки и тромба, прикрывающего ее поврежденную покрывку. В тромбообразовании участвуют не только тромбоциты, но и система свертывания крови, активация которой приводит к генерации ключевого фермента свертывания — тромбина. Тромбин превращает фибриноген в фибрин, который формирует основу тромба. Активация тромбоцитов и каскада свертывания крови тесно взаимосвязаны. Тромбинообразование происходит в результате сборки протромбиназного комплекса на фосфолипидной мембране тромбоцитов, а пусковым моментом для активации каскада свертывания служит контакт тканевого фактора, находящегося в атеросклеротической бляшке, с факторами свертывания в кровотоке. Исследование P. Merlini и соавт. [5] свидетельствует, что лабораторные маркеры активации свертывания крови у больных, переживших ОКС, сохраняются значительно дольше (как минимум в течение полугода), чем клинические симптомы ОКС. Применение парентеральных антикоагулянтов в острую фазу ОКС стало стандартом, так как улучшает исходы у больных; более того, известно, что продление лечения низкомолекулярным гепарином (дальтепарином) до 45 дней улучшало исходы у больных с нестабильной стенокардией. Следует отметить, что эти результаты были получены около 20 лет назад, когда ЧКВ не были столь широко распространены [6].

Целесообразность продления антикоагулянтной терапии у больных, переживших ОКС, изучалась в 80—90 годы прошлого столетия в серии исследований с варфарином (APRICOT-2, OASIS, ASPECT-2, WARIS II и др.). Мета-анализ этих исследований [7] показал, что комбинация варфарина с АСК по сравнению с монотерапией АСК снижает риск развития ИМ на 44%, ишемического инсульта на 54%, но не оказывает достоверного влияния на смертность, что было связано с увеличением относительного риска кровотечений в группе варфарина в 2,5 раза. Следует подчеркнуть, что исследования с варфарином были выполнены до получения доказательств эффективности ДАТТ и ранней инвазивной стратегии (ЧКВ) у больных с ОКС. Данные регистров последних лет, посвященные судьбе больных с фибрилляцией предсердий, переживших ЧКВ [8], указывают, что трехкомпонентная терапия, включающая АСК, клопидогрел и варфарин, в 3,7 раза увеличивает риск кровотечений.

Появление новых пероральных антикоагулянтов (НПАКГ), более удобных в применении и безопасных в отношении риска внутрисердечных кровотечений, оживило интерес к использованию антикоагулянтов для длительного лечения больных, переживших ОКС. Известны результаты 6 исследований с 5 НПАКГ. Результаты исследований с дабигатраном (REDEEM), апиксабаном (APRAISE-2) и дарексабаном (RUBY-1) оказались негативными из-за недопустимого увеличения риска кровотечений, что, возможно, было связано с неудачным выбором доз препаратов. Два исследования были выполнены с ривароксабаном: ATLAS ACS TIMI 46 [9] — исследование II фазы, результаты которого обнаружили дозозависимое увеличение частоты кровотечений и позволили на основе анализа эффективности и

безопасности отобрать две дозы ривароксабана (2,5 мг и 5 мг 2 раза в день) для дальнейшего изучения у больных с ОКС в исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51 [10]. В январе 2012 г. были опубликованы результаты исследования ATLAS ACS 2 TIMI 51. В исследование включили 15 526 больных с ОКС, среди которых 50,3% составили пациенты с ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ, ИМ без зубца Q был диагностирован у 25,6% больных и у 24% отмечалась нестабильная стенокардия. Протокол исследования предусматривал включение больных в течение первых 7 дней от момента поступления в клинику в связи с симптомами ОКС, медиана составила около 5 дней. Условием было завершение первоначальной стратегии лечения (ЧКВ) и прекращение введения парентеральных антикоагулянтов. В момент рандомизации проводили стратификацию по намерению лечащего врача использовать тианопиридин в дополнение к АСК.

Сравнение эффективности и безопасности двух доз ривароксабана [11] показало одинаковую эффективность в отношении «первичной конечной точки» (сердечно-сосудистая смерть + ИМ + ишемический инсульт), а также составляющих ее ИМ и инсульта. Не было выявлено различий и по частоте тромбозов стента. Тем не менее при использовании меньшей дозы ривароксабана (2,5 мг) отмечалось снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и общей смертности, а также было меньше кровотечений, т.е. доза ривароксабана 2,5 мг отличалась лучшим соотношением эффективности и безопасности. При использовании дозы 5 мг по сравнению с 2,5 мг имелась тенденция к увеличению крупных кровотечений (2,4% против 1,8%; $p=0,12$), было больше малых кровотечений (1,6% против 0,9%; $p=0,046$), кровотечений, потребовавших медицинского наблюдения (6,2% против 12,9%; $p<0,001$), и фатальных кровотечений (0,4% против 0,1%; $p=0,04$). Принимая во внимание все изложенное, можно считать оправданным для клинического использования рекомендовать минимальную дозу ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день.

Анализ данных, полученных в подгруппе больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ [12], составивших 50% от всех включенных больных, подтвердил результаты основного исследования: доза 2,5 мг по сравнению с плацебо снижала не только «первичную конечную точку», но и общую смертность, в отличие от дозы 5 мг. Ривароксабан дозозависимо увеличивал частоту кровотечения, однако это не имело отношения к фатальным кровотечениям. Кроме того, у больных, получивших меньшую дозу ривароксабана, кровотечений оказалось меньше, чем у больных, получивших дозу 5 мг. Следует отметить, что среди больных данной подгруппы первичное ЧКВ проведено у 70%, а реперфузия с помощью тромболитика — у 25%. Безусловно, больные, перенесшие ИМ, имеют наиболее высокий риск повторных атеротромботических эпизодов, а важнейшим фактором риска развития геморрагических осложнений у пациентов, получающих ДАТТ, является наличие инсульта в анамнезе. С целью поиска пациентов, которым добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день могло бы принести наибольшую пользу в отношении ишемических осложнений при минимальном риске кровотечений, был проведен анализ данных 12 353 больных с повышенными маркерами некроза миокарда и без нарушений мозгового кровообращения в анамнезе [13]. Результаты этого подгруппового

Таблица 5. Частота кровотечений в подгрупповом анализе, объединившем пациентов с ИМ и без инсульта/ТИА в анамнезе и получавших ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки

Кровотечения	Плацебо, n=4157 (абс.)	Ривароксабан, 2,5 мг 2 раза n=4096 (абс.)
Большие по TIMI	0,7% (16)	1,9% (54) p<0,001
Фатальные	0,3% (8)	0,1% (3) p=нз
Внутричерепные	0,2% (4)	0,4% (10) p=нз
Внутричерепные фатальные	0,2% (3)	0,1% (2) p=нз

Примечание. (абс) — абсолютное число событий; нз — незначимо.

анализа, представленного на Европейском конгрессе кардиологов в 2014 г., не изменили представления о результатах основного исследования, заключающиеся в том, что добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг к ДАТТ (АСК и клопидогрел) способствовало снижению частоты развития сосудистых осложнений, а также смертности от ССЗ и от всех причин, увеличивало большие не связанные с аортокоронарным шунтированием кровотечения (TIMI), но без увеличения частоты фатальных кровотечений (табл. 5).

Таким образом, характеристика больного, перенесшего ОКС, для которого назначение ривароксабана в добавление к комбинации АСК и клопидогрела может принести пользу в отношении ишемических осложнений при минимальном риске кровотечений, выглядит следующим образом: пациент с ИМ без инсульта и транзиторных ишемических атак (ТИА) в прошлом, получающий АСК и клопидогрел и имеющий низкий риск кровотечения. С учетом соотношения эффективности и безопасности следует использовать дозировку 2,5 мг 2 раза в день у пациентов с ОКС и высоким риском, определяемым, в частности, по повышению уровня тропонина. Начинать лечение ривароксабаном можно сразу после завершения лечения парентеральными антикоагулянтами. В исследовании ATLAS ACS2 TIMI 51 среднее время от возникновения эпизода ОКС до назначения ривароксабана составило 4,7 дня (межквартильный интервал от 3,2 до 6,0 дня) дней. ДАТТ должна состоять из АСК и тиаенопиридина. Больным, получающим тикагрелор или празутрел, ривароксабан назначать нельзя, так как назначение комбинации этих препаратов с ривароксабаном не изучено. Изучение ривароксабана было проведено с использованием в качестве ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов клопидогрела.

В настоящее время эксперты признают лидирующую позицию тикагрелора среди ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов

у больных с ОКС высокого риска, но неизвестно, сохранится ли дополнительное преимущество от добавления ривароксабана к комбинации тикагрелора и АСК. Более того, весьма вероятно, что использование в составе трехкомпонентной антитромботической терапии более активного антитромбоцитарного препарата будет способствовать увеличению риска кровотечений. При принятии решения о назначении ривароксабана следует учесть, что препарат не был изучен у пациентов с кардиогенным шоком и тяжелыми нарушениями ритма сердца. Кроме того, препарат не должен назначаться больным с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин; перенесшим в прошлом инсульт или ТИА, тем, у кого уровень гемоглобина менее 100 г/л, масса тела менее 60 кг (ИМТ <25 кг/м²) и имеются признаки кровотечения.

С 2012 г. назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день, в дополнение к АСК и клопидогрелу, у охарактеризованной выше категории больных с ОКС, считается возможным в Европе [14—16]. В рекомендациях российской Общества специалистов по неотложной кардиологии от 2015 г. по диагностике и лечению больных с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ указано, что ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день может быть назначен больным с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ, получающим АСК и клопидогрел, при наличии у них высокого риска развития ишемических осложнений (повышение уровня тропонина) и низкого риска кровотечений (без инсульта/ТИА в анамнезе, моложе 75 лет, с массой тела более 60 кг), после прекращения лечения парентеральными антикоагулянтами на срок до 1 года (класс IIb, уровень B).

Возвращаясь к нашему пациенту, следует отметить, что он соответствует описанным выше характеристикам (перенес ИМ в относительно молодом возрасте, имеет высокий риск развития ишемических осложнений и низкий риск кровотечений, не переносил ишемического инсульта/ТИА). По данным суточного мониторинга ЭКГ при частоте сердечных сокращений 120 уд/мин ишемических изменений обнаружено не было, как и нарушений ритма сердца. Приступов стенокардии не отмечалось. При выписке из института больному было рекомендовано отказаться от курения, соблюдать диету с ограничением жиров животного происхождения и легко усвояемых углеводов, контролировать уровень глюкозы в крови, АД, продолжить прием следующих препаратов: аторвастатин 80 мг с контролем уровня ХС и ХС липопротеидов низкой плотности через 1 мес, АСК 100 мг/сут неопределенно долго, клопидогрел 75 мг/сут в течение 1 года, ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день в течение 1 года, метопролол 25 мг/сут, эналаприл 5 мг утром, метформин 500 мг 2 раза в день. Кроме того, через 3 мес было рекомендовано провести контрольную эхокардиографию.

Сведения об авторах:

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва

Лаборатория клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии

Панченко Е.П. - д.м.н., проф., руков. лаборатории.

E-mail: lizapanchenko@mail.ru

Information about the author:

Institute of Cardiology of Russian Cardiology Scientific and Production Complex, Moscow, Russia

Elizaveta P. Panchenko - MD, professor.

E-mail: lizapanchenko@mail.ru

Литература/REFERENCES

1. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345(7):494–502.
2. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe A. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357: 2001–2015.
3. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(11): 1045–1057.
4. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J. et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226–235.
5. Merlini P.A., Bauer K.A., Oltrona L. et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994;90(1):61–68.
6. Husted S.E., Wallentin L., Lagerqvist B. et al. Benefits of extended treatment with dalteparin in patients with unstable coronary artery disease eligible for revascularization. *Eur Heart J* 2002;23(15):1213–1218.
7. Rothberg M.B., Selestin C., Fiore L.D. et al. Warfarin plus aspirin after MI or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005;143(4):241–250.
8. Hansen M.L., Sorensen R., Clausen M.T. et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel inpatients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;170(16): 1433–1441.
9. Mega J., Braunwald E., Mohanavelu S. et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomized, double-blinded, phase II trial. *Lancet* 2009;374:29–38.
10. Mega J., Braunwald E., Wiviott S.D. et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9–11.
11. Mega J., Braunwald E., Wiviott SD et al. Comparison of the efficacy and safety of two Rivaroxaban doses in acute coronary syndrome (from ATLAS ACS-TIMI 51). *Am J Cardiol* 2013;112:472–478.
12. Mega J., Braunwald E., Murphy S.A. et al. Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1853–1859.
13. Mega J.L., Braunwald E., Murphy S.A. et al. Rivaroxaban in patients after an acute coronary syndrome with cardiac biomarker elevation (with or without prior stroke or TIA): insights from the ATLAS ACS 2 TIMI 51 trial, P5518, ESC CONGRESS 2014.
14. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–2619.
15. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. doi:10.1093/eurheartj/ehu278
16. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. doi:10.1093/eurheartj/e

Поступила 12.06.16 (Received 12.06.16)

Ордисс®
кандесартан



36

Кандесартан блокирует АТ1 рецепторы более 36 часов^{1,2}

Чтобы больше времени не думать о давлении

Ордисс® (кандесартан) удерживает целевое артериальное давление дольше других препаратов^{1,3,4}

Ордисс®. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-002127 от 05.07.2013. Торговое название: Ордисс®, МНН: кандесартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист. Показания к применению: артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность и нарушение систолической функции левого желудочка (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не более 40%) в качестве дополнительной терапии с АПФ ингибиторами или при непереносимости АПФ ингибиторов. Противопоказания: повышенная чувствительность к кандесартану и другим компонентам препарата; непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; тяжелое нарушение функции печени и/или желстаз; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет; одновременное применение с прямыми ингибиторами ренина — препаратом алискирен или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). Способ применения и дозы (Полная информация — см. Инструкцию по применению): внутрь, независимо от приема пищи, 1 раз в сутки. Побочное действие (Полная информация — см. Инструкцию по применению): часто — головокружение, головная боль, слабость; часто — респираторные инфекции, фарингит, ринит; часто — выраженное снижение АД; часто — нарушение функции почек (см. раздел «Особые указания»). Срок годности: 2 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

Ордисс Н®. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-002097 от 10.06.2013. Торговое название: Ордисс Н®, МНН: гидрохлоротиазид + кандесартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик + ангиотензина II рецепторов антагонист). Показания к применению: лечение артериальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия. Противопоказания: повышенная чувствительность к кандесартану, гидрохлоротиазиду, другим компонентам препарата и к другим производным сульфониамидов; беременность; период грудного вскармливания; непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; первичный гиперальдостеронизм; подагра; тяжелое нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); тяжелые нарушения функции печени; холестаз; рефрактерная гипокалиемия, гиперкальциемия; состояние после трансплантации почки, детский возраст до 18 лет; одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). Способ применения и дозы (Полная информация — см. Инструкцию по применению): внутрь, независимо от приема пищи. Рекомендуемая доза — 1 таблетка 1 раз в сутки. Побочное действие (Полная информация — см. Инструкцию по применению): головокружение; гипертония; гиперурикемия, гипонатриемия, гипокальциемия; головноекружение, вертиго; слабость; повышение концентрации холестерина, триглицеридов в плазме крови, глюкозурия. Срок годности: 2 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

1. Minatoguchi S et al. Blood Pressure. 2013; 22 (Suppl 1): 29–37. 2. Kiyu Y et al. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2012 March; 13(1): 76–83. 3. Eisser B, Gerwe M, Braun M, Funken C. Arzneimittelforschung 2005; 55 (9): 505–13. В сравнении с другими сартанами (лозартан, валсартан, телмисартан, олмесартан) и амлодипином. 4. Hasegawa H. et al. Clin Exp Hypertens 2012; 34 (2): 86–91.



Общество с ограниченной ответственностью «Тева»

Россия, 115054, Москва, ул. Валуевая, д. 35

Тел. +7 495 644 22 34, Факс +7 495 644 22 35

www.teva.ru



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. CAN-RU-00022-DOК-PHARM

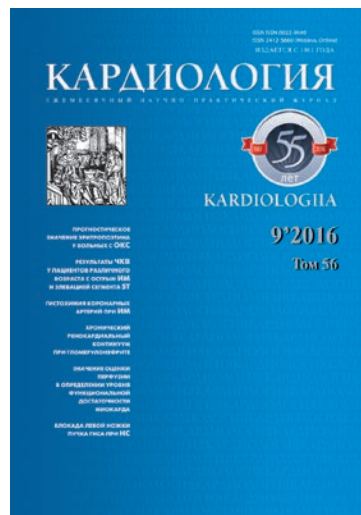
ПОДПИСКА

КАРДИОЛОГИЯ

www.bionika-media.ru

Уважаемые читатели!

Предлагаем Вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском Доме Бионика Медиа!
Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.



Стоимость подписки на 2017: Годовая подписка (12 выпусков):

Для индивидуальных подписчиков
Для организаций

3 247 руб.20 коп.
8 210 руб.40 коп.

Первое полугодие (6 выпусков):

Для индивидуальных подписчиков
Для организаций

1 788 руб. 60 коп.
4 521 руб. 00 коп.

Для оформления подписки обратитесь по телефону **8 (495) 332-02-63**
Или по e-mail: subscription@bionika-media.ru

Наши менеджеры помогут подобрать Вам удобную форму доставки издания, а так же подготовят необходимые документы. Так же Вы можете оформить подписку на сайте www.cardio-journal.ru, в том числе и на on-Line версию журнала.

Оформить подписку вы так же можете в любом почтовом отделении:

В каталоге «Газеты и журналы» Агентство Роспечать

71440 Для индивидуальных подписчиков
(Полугодовая)
71441 Для организаций (Полугодовая)

В объединенном каталоге «Пресса России»

61026 Для индивидуальных подписчиков
(Полугодовая)
61170 Для организаций (Полугодовая)

В каталоге Российской прессы

10805 Для индивидуальных подписчиков
(Полугодовая)
10806 Для организаций (Полугодовая)

И в альтернативных подписных агентствах:

000 «Урал Пресс»
<http://www.ural-press.ru>

000 «Информнаука»
<http://informnauka.com>

000 «СЗА ПРЕССИНФОРМ»
<http://pinform.spb.ru/>

16+ Реклама

bionika media

КАРДИОЛОГИЯ

КАРДИОЛОГИЯ



Кординик®

никорандил

Активатор калиевых каналов, антиангинальное средство

Европейский стандарт здоровья

- профилактика приступов стенокардии
- купирование приступов
- кардиопротективное действие
- улучшение прогноза ИБС



Реклама

Per. № - ЛСР 006552/09

www.nicorandil.ru



ПИК-ФАРМА

Никорандил включен в рекомендации:

- ✓ "Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике", класс рекомендаций I, уровень доказательств B;
- ✓ "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика"



БИБЛИОТЕКА ВРАЧА

lib.medvestnik.ru



ПРОСТО. УДОБНО. ДОСТУПНО
**ЧИТАЙТЕ КОГДА
И ГДЕ ХОТИТЕ**

ПРОСТАЯ
И ПОНЯТНАЯ
СТРУКТУРА

УДОБНЫЙ
АРХИВ
ИЗДАНИЙ

ДОСТУП
В ЛЮБОЙ ТОЧКЕ
ЗЕМНОГО ШАРА

16 Реклама



НОВОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ КОНТРОЛЯ АД

**РАННЕЕ
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ
ЗНАЧИМЫЙ ЭФФЕКТ
УЖЕ НА 2-й НЕДЕЛЕ
ТЕРАПИИ¹⁻⁵**

**ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ*
В СНИЖЕНИИ АД¹⁻⁵**

**СТАБИЛЬНЫЙ
КОНТРОЛЬ АД
В ТЕЧЕНИЕ
24 ЧАСОВ¹⁻⁵**


эдарби®
азилсартана медоксомил
40 мг • 80 мг таблетки

УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО**

*Валсартан, кандесартан, олесартан.

**Уверенное превосходство в снижении клинического и среднесуточного АД по сравнению с препаратами валсартан и олесартан^{2,3}.

Информация для специалистов здравоохранения

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата.

2. Bakris G., et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011; 13(2): 81–8.

3. Sica D., et al. J Clin Hypertension (Greenwich). 2011; 13: 467–472.

4. White W., et al. Hypertension. 2011; 57(3): 413–20.

5. Rakugi H., et al. Hypertens Res. 2012; 35(5): 552–8.

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название: Эдарби®. **МНН или группировочное название:** азилсартана медоксомил. **Лекарственная форма:** таблетки. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; беременность; одновременный приём алискирена у пациентов с сахарным диабетом; возраст до 18 лет; тяжёлые нарушения функции печени. **Способ применения и дозы:** Эдарби® принимают внутрь один раз в сутки. Рекомендованная начальная доза – 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата можно увеличить до максимальной – 80 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного контроля АД в монотерапии препаратом Эдарби® возможно его одновременное применение с другими гипотензивными средствами. Эдарби® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае пропуска приёма очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Эдарби®. **Побочное действие:** головокружение, диарея, повышение активности креатинфосфокиназы, выраженное снижение АД, тошнота, сыпь, зуд, мышечные спазмы, повышение концентрации креатинина, гиперурикемия, повышенная утомляемость, периферические отёки. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. **С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность; почечная недостаточность тяжёлой степени; двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови, а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с большими дозами диуретиков; первичный гиперальдостеронизм; гиперкалиемия; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет. Если у вас одно из перечисленных заболеваний, перед приёмом Эдарби® обязательно проконсультируйтесь с врачом. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**



Реклама

000 «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1, тел. +7 (495) 933 5511; факс +7 (495) 502 1625. Рег. уд. ЛП-002359. Дата выпуска рекламы: октябрь 2016.



135 лет со дня рождения В.Ф. Зеленина

XI Национальный конгресс терапевтов

23–25 ноября 2016 года

Москва  **КРОКУС ЭКСПО**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

www.congress2016.rnmot.ru

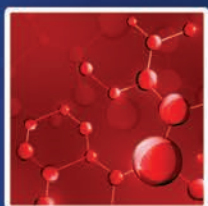
16+ Реклама



МАГНЕ

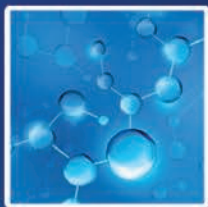
МАГНИЙ ПОМОГАЕТ ЗАЩИЩАТЬ МИОКАРД ОТ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ* 1, 2

~ 20 % МАГНИЯ В ОРГАНИЗМЕ
НАХОДИТСЯ В СЕРДЦЕ³



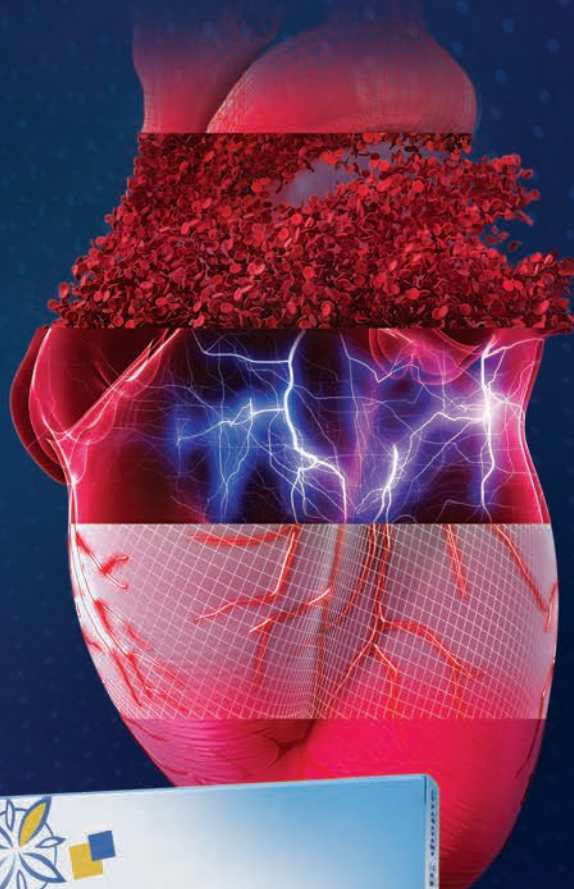
ЦИТРАТ МАГНИЯ

Органическая соль магния с высокой усвояемостью эффективно доставляет магний внутрь клетки⁴



ВИТАМИН В₆

Магний лучше усваивается организмом благодаря наличию в составе магниевого протектора-пиридоксина⁵



Рег. уд. ЛСР-007053/0

SANOFI

ВОСПОЛНЕНИЕ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ

* Доказано в экспериментальных исследованиях. ¹ Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental and clinical evidences. Magnesium Research 2005; 18 (4): 275–84. ² Громова О. А., Торшин И. Ю., Рудаков К. В. и др. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. Фарматека. 2013. № 6. С. 116–129. ³ Недогада С. В. Роль препаратов магния в ведении пациентов терапевтического профиля. Лечащий врач. 2009. № 6. ⁴ Громова О. А. Магний и пиридоксин: основы знаний. М., 2006. ⁵ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата МАГНЕ В₆ форте.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата МАГНЕ В₆ форте

Торговое название препарата. МАГНЕ В₆ форте. **Состав.** Таблетки, покрытые оболочкой. **Действующие вещества.** Магния цитрат — 618,43 мг, что соответствует 100 мг магния (mg++), пиридоксина гидрохлорид — 10 мг. **Показания к применению.** Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания в мышцах. Если через месяц лечения отсутствует уменьшение этих симптомов, продолжение лечения нецелесообразно. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), фенилкетонурия, возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не установлены), наследственная галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы или недостаточность лактазы (в связи с присутствием в составе препарата лактозы), одновременный прием леводопы (смотри «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью.** Умеренная почечная недостаточность (опасность развития гипермагниемии). **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Препарат МАГНЕ В₆ форте может применяться в период беременности только при необходимости, по рекомендации врача. Период грудного вскармливания. Принимая во внимание, что магний проникает в материнское молоко, при необходимости приема препарата рекомендуется прекратить кормление грудью. **Способ применения и дозы.** Таблетки следует принимать целиком, запивая стаканом воды. Взрослые: 3–4 таблетки в сутки, разделенные на 2–3 приема, во время еды. Дети в возрасте старше 6 лет (весом около 20 кг): 10–30 мг/кг/сутки (0,4–1,2 ммоль/кг/сутки), то есть детям старше 6 лет (весом около 20 кг) 2–4 таблетки в сутки, разделенные на 2–3 приема, во время еды. Обычно продолжительность лечения составляет один месяц. **Побочное действие.** Нарушения со стороны иммунной системы: аллергические реакции, включая кожные реакции. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм. **Передозировка.** Симптомы. При нормальной функции почек передозировка магния при приеме внутрь обычно не приводит к возникновению токсических реакций. Однако в случае почечной недостаточности возможно развитие отравления магнием. Симптомы передозировки, выраженность которых зависит от концентрации магния в крови: снижение артериального давления, тошнота, рвота, угнетение центральной нервной системы, снижение рефлексов, изменения на электрокардиограмме, угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания, анурический синдром. Лечение: регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Противопоказанные комбинации: с леводопой. Нерекомендуемые комбинации: одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция, может ухудшать всасывание магния в кишечнике. Комбинации, которые следует принимать во внимание: при назначении внутрь тетрациклинов необходимо соблюдать интервал не менее трех часов между приемом внутрь тетрациклина и МАГНЕ В₆, т. к. препараты магния уменьшают всасывание тетрациклинов. **Особые указания.** Таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет.

АО «Санofi Россия». 125009, Москва, ул. Тверская, 22. www.magneb6.ru. SARU.MGP.16.10.1554. Реклама.



МЕДВЕСТНИК

www.medvestnik.ru

Вся необходимая врачу информация



Актуальные новости

Будьте всегда в курсе последних событий медицины и здравоохранения от законодательных изменений до технологических инноваций.

Библиотека врача

Научно-медицинские статьи и профессиональные издания для врачей по 30 специальностям. Все материалы доступны в режиме 24/7. Регистрируйтесь, подписывайтесь, читайте!

Медицина и Бизнес

Мнения экспертов мединдустрии
Советы, рекомендации и новости медбизнеса.

Медвестник-ТВ

Новости, репортажи с мероприятий, видеолекции, интервью с ведущими экспертами – смотрите на Медвестник-ТВ.

Школа клинициста

Приглашаем вас стать частью профессионального сообщества: доступ только для специалистов сферы здравоохранения.

Мы в социальных сетях:



Присоединяйтесь прямо сейчас!

16+ Реклама

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

СРОЧНО КУПИРОВАТЬ КРИЗ

ИЛИ НАЗНАЧИТЬ ПЛАНОВУЮ ТЕРАПИЮ



Физиотенз® для экстренных случаев и ежедневного контроля АД¹

- КУПИРУЕТ ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ² • ПРИМЕНЯЕТСЯ В ЕЖЕДНЕВНОЙ ТЕРАПИИ АД³ • РЕКОМЕНДОВАН ПАЦИЕНТАМ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА⁴

ФИЗИОТЕНЗ®

МНН: моксонидин. **Регистрационный номер:** ПН015691/01. **Фармакодинамика:** Моксонидин является гипотензивным средством с центральным механизмом действия. Моксонидин улучшает на 21% индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулин-резистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. **Показания к применению:** артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата, синдром слабости синусового узла, выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд/мин); атриовентрикулярная блокада 2-й или 3-й степени; острая и хроническая сердечная недостаточность; период лактации; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности). **С осторожностью:** необходимо соблюдать особую осторожность при применении моксонидина у пациентов с атриовентрикулярной блокадой I степени (риск развития брадикардии); тяжелым заболеванием коронарных сосудов и нестабильной стенокардией (опыт применения недостаточен); почечной недостаточностью. Моксонидин противопоказан при атриовентрикулярных блокадах II и III степени. **Беременность и период лактации.** Беременность: клинические данные о применении Физиотенза® у беременных отсутствуют. В ходе исследований на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата. Физиотенз® следует назначать беременным только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Период лактации: моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения Физиотенза® в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Необходима индивидуальная коррекция суточной дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии. Коррекция дозы для пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Начальная доза для пациентов, находящихся на гемодиализе, - 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза может быть увеличена до 0,4 мг в сутки. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется осторожный подбор дозы, особенно

Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации – М., 2013. – 64 с.
2. Руксин В.В. и др. Дифференцированная терапия неотложных состояний, связанных с повышением АД // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16. – № 3. – С. 2–7.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Физиотенз® от 28.08.2014 г.
4. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации ВНОК 2013. <http://www.gipertonik.ru/> access on 07.06.2016

ИНФОРМАЦИЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ПОДЛЕЖИТ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ТОЛЬКО В РАМКАХ МЕРОПРИЯТИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПОВЫШЕНИЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО УРОВНЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ, ВКЛЮЧАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВЫСТАВКИ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ

в начале лечения. Начальная доза должна составлять 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза препарата может быть увеличена максимум до 0,4 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин) и 0,3 мг для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). **Побочное действие:** головная боль, головокружение (вертиго), сонливость, сухость во рту, диарея, тошнота, рвота, диспепсия; кожная сыпь, зуд, бессонница, боль в спине; астения. **Перечень всех побочных эффектов приведен в инструкции по медицинскому применению.** **Передозировка:** имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода, когда одномоментно применялись дозы до 19,6 мг. Специфического антидота не существует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** совместное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту. **Особые указания.** В постмаркетинговом наблюдении зафиксированы случаи атриовентрикулярной блокады различной степени тяжести у пациентов, принимающих моксонидин. Связь между приемом препарата Физиотенз® и замедлением атриовентрикулярной проводимости не может быть полностью исключена. Таким образом, при лечении пациентов с вероятной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады рекомендуется соблюдать осторожность. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз® сначала отменяют бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней Физиотенз®. В настоящее время нет подтверждений тому, что прекращение приема препарата Физиотенз® приводит к повышению АД. Однако не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз® резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель. **Влияние на способность к вождению автомобиля и к управлению машинами и механизмами.** Имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению. ИМП от 28.08.2014 RUFST160756 / Дата первого использования 08.06.2016

ООО «Эбботт Лэбораториз» 125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81
www.abbott-russia.ru



Реклама

XV
АССАМБЛЕЯ

ЗДОРОВЬЕ МОСКВЫ



29-30 ноября 2016 года состоится XV Ассамблея «Здоровье Москвы». Местом проведения форума станет Международный выставочный центр «Крокус Экспо», Москва.

Организаторы

Правительство Москвы,
Департамент здравоохранения города Москвы,
НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента
здравоохранения города Москвы

Целевая аудитория

главные врачи, организаторы здравоохранения, директора НИИ, заведующие отделениями, научные сотрудники, врачи и специалисты следующих направлений: терапия, кардиология, эндокринология, гастроэнтерология, неврология, ревматология, пульмонология, нефрология, инфекционные болезни, педиатрия, неонатология, хирургия, акушерство и гинекология, урология, травматология и ортопедия, нейрохирургия, анестезиология и реаниматология, оториноларингология, офтальмология, стоматология, онкология, дерматовенерология, психиатрия и психотерапия, фтизиатрия и аллергология, гематология и трансфузиология, наркология, фармакология, репродуктология, гериатрия, комбустиология, рентгенология и радиология, реабилитология, лабораторные исследования, колопроктология и др.

Основные направления научной программы

- Модернизация сферы здравоохранения и фармацевтической отрасли в России.
- Совершенствование системы обязательного медицинского страхования и ее законодательные изменения в 2016 году.
- Специализированная медицинская помощь,
- Интеграция программ модернизации и оптимизации структуры современных ЛПУ.
- Современные модели непрерывного медицинского образования в России.
- Юридические и правовые аспекты деятельности врача и медицинского персонала.
- Научно-практическая деятельность специалистов.
- Профилактика, диагностика, лечение и реабилитация различных заболеваний и пр.

Выставка

В рамках Ассамблеи будет организована выставка современных достижений в области разработки и производства лекарственных средств, медицинских технологий и оборудования, расходных материалов, имеющих опыт успешного использования и применения на практике в лечебно-профилактических учреждениях города Москвы. В рамках Ассамблеи будет представлена новейшая медицинская литература и информация.

Доклады и тезисы

Специалисты, чья научно-практическая деятельность соответствует тематике Ассамблеи, могут опубликовать тезисы своих работ в сборнике материалов. Поданные работы могут быть заявлены к устному докладу.

Тезисы принимаются **до 15 сентября 2016 г.**

Секретариат Ассамблеи

тел.: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70,
e-mail: info@moscowhealth.ru
Подробнее о мероприятии: www.moscowhealth.ru

KST
interforum

Конгресс-оператор:
ООО «КСТ Интерфорум»

www.moscowhealth.ru

18+ Реклама